Über einige Isatinderivate und ihre Wirkung als künstliche Aminosäuredehydrasen

Inaugural-Dissertation

der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Freiburg in der Schweiz,
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Albert Jöhl
von Amden (St. Gallen)

1953

Über einige Isatinderivate und ihre Wirkung als künstliche Aminosäuredehydrasen

Inaugural-Dissertation

der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Freiburg in der Schweiz,
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Albert Jöhl
von Amden (St. Gallen)

1964 Buchdruckerei Glarner Volksblatt AG, Näfels

Auf Antrag der Herren Professoren E. Giovannini und H. de Diesbach von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Freiburg in der Schweiz angenommen.

Der Dekan: *E. Giovannini.*

Freiburg i. Ue., den 28. Januar 1953.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Meinen lieben Eltern und Geschwistern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538116_0036

Die vorliegende Arbeit wurde im chemischen Institut der Universität Freiburg in der Schweiz auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Giovannini ausgeführt.

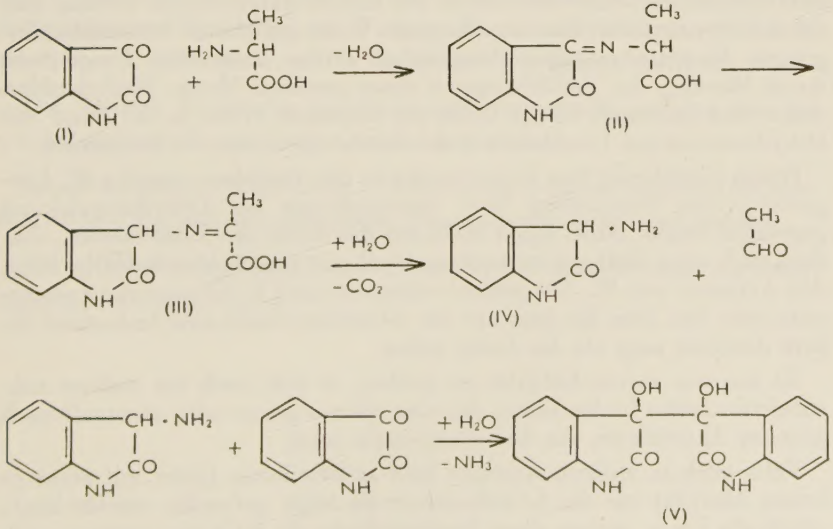
Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef für das mir während meiner Studienzeit bewiesene Interesse und Wohlwollen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Auch Herrn Prof. Dr. H. de Diesbach, Herrn Prof. Dr. L. Chardonnens und Herrn Prof. Dr. L. Weber bin ich für ihre liebevolle Unterstützung und für die tatkräftige Förderung meiner Ausbildung zu grossem Dank verpflichtet.

Einleitung

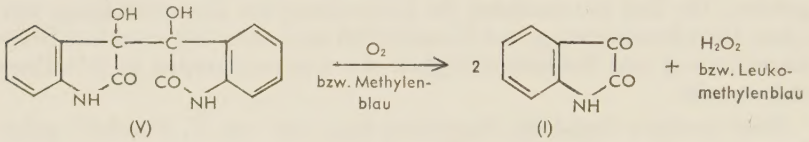
In neuerer Zeit haben *E. Giovannini* und seine Schüler [1], [2], [3] die Untersuchungen über die von *W. Traube*[4] und später von *W. Langenbeck* und Mitarbeitern[5] weiterentwickelte Aminosäuredehydrasewirkung der Isatine wieder aufgenommen und auch auf isatinähnliche Körper[6] ausgedehnt. Ihr Ziel war zunächst die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Dehydrasewirkung und Konstitution einerseits und zwischen Dehydrasewirkung und Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe in 3-Stellung andererseits.

Beim heutigen Stand der Forschung kann der von *W. Franke*[7] geforderte, unten formulierte Mechanismus des Aminosäureabbaues mit Hilfe von Isatin als Fermentmodell, als der Wahrscheinlichste angenommen werden.



Ohne auf die einzelnen Stufen näher einzutreten, sei hier nur vermerkt, dass einmal 3-Amino-oxindol (IV) mit Isatin (I) Isatyd (V) zu bilden vermag[8]), und dass andererseits das Isatyd im Laufe der Dehydrogenierung des Alanins durch Isatin tatsächlich auftritt und sogar isoliert werden konnte[9]). Dies sind zwei Tatsachen, welche die obige Hypothese unterstützen. Ausserdem ist die Wanderung des Wasserstoffatomes, verbunden mit der Verschiebung der Doppelbildung (II→III) ein in der Natur oft vorkommender Vorgang, der von der Aminopherase katalysiert wird.

Das Isatyd kann nun leicht, wenn ein Wasserstoffacceptor, z. B. Sauerstoff, vorhanden ist, in Isatin verwandelt werden, welches wiederum die Fähigkeit besitzt, neue Aminosäuren zu dehydrieren. Somit liegt der Katalysatoren-, bzw. Fermentmodellcharakter des Isatins auf der Hand.



Wie schon *W. Langenbeck* fand, kann der Sauerstoff, der das Isatyd zu Isatin oxydiert, durch Methylenblau ersetzt werden, da dieser Farbstoff die labilen Wasserstoffatome des Isatyds aufzunehmen vermag und dabei in die Leukoverbindung übergeht. Unter geeigneten Standardbedingungen, die später eingehend beschrieben werden, hatte schon *Langenbeck* durch Messung der Entfärbungszeit einer gewissen Menge Methylenblau durch eine bestimmte Menge Isatin ein bequemes Mittel in der Hand, die Dehydrasewirkung (= Aktivität) der Isatine quantitativ zu bestimmen.

Durch Einführung von Substituenten in den Isatinkern erzielte *W. Langenbeck* eine Verstärkung bzw. Verminderung der Dehydrasewirkung gegenüber Isatin. Dabei spielt nicht nur die Natur des Substituenten, sondern auch seine Stellung im Isatinmolekül eine entscheidende Rolle. Nach den Arbeiten von *W. Langenbeck* einerseits und *E. Giovannini* andererseits steht fest, dass bis jetzt nur das 4-Carboxy-isatin eine bedeutend höhere Aktivität zeigt als das Isatin selbst.

Es war nun meine Aufgabe, zu prüfen, ob sich noch ein anderes substituiertes Isatin finden liesse, das eine ebenso grosse oder eventuell noch grössere Aktivität als das 4-Carboxy-isatin zeigt.

Falls auch in spätern Arbeiten kein substituiertes Isatin mit einer so hohen Aktivität wie die 4-Carbonsäure sie zeigt, gefunden werden kann, würde die Frage, warum diese Sonderstellung des 4-Carboxy-isatins, noch zu beantworten sein.

Theoretischer Teil

Der Inhalt der vorliegenden Arbeit ist in kurzen Zügen der folgende: Wegen den engen Beziehungen zum 4-Carboxy-isatin, dessen Sonderstellung in Bezug auf die Aktivität als Dehydrase-modell bereits hervorgehoben wurde, synthetisierte ich zunächst das 4-Oxy-isatin.

Um die Reihe der Oxy-isatine zu vervollständigen, stellte ich auch das 5-Oxy-isatin in reiner Form her und versuchte auf zwei verschiedenen Wegen zum 7-Oxy-isatin zu gelangen. Das 6-Oxy-isatin ist bereits von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[34]) in reiner Form dargestellt worden.

Da in der Reihe der Methoxy-isatine die Aktivität des 7-Methoxy-isatins noch nicht gemessen wurde, stellte ich letzteres auf einfachem Wege her und ergänzte die in der Literatur nur unvollständig angegebenen Reaktionsmethoden. Die Dehydrase-Wirkung des 5- und 6-Methoxy-isatins ist schon von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[60]) gemessen worden.

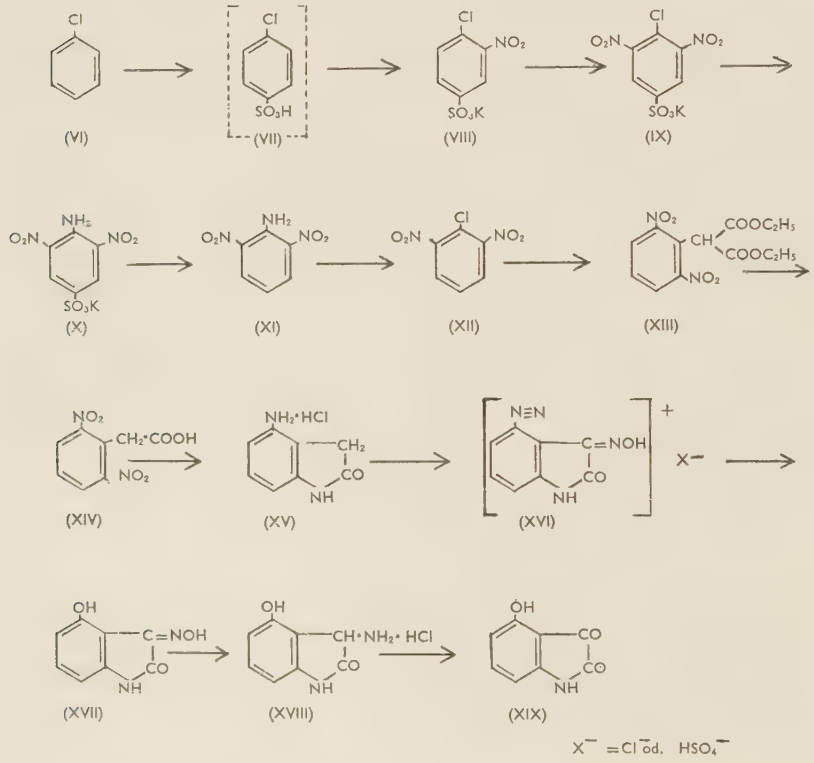
Des Weitern wurde das 5,6-Dioxy-isatin hergestellt, welches eine gewisse Aehnlichkeit mit Leukoadrenochrom aufweist.

Ferner konnten 4-Chlor-isatin, 5-Chlor-isatin, 7-Chlor-isatin und 5-Chlor-6-oxy-isatin aus den entsprechenden Diazoniumsalzen erhalten werden.

Die synthetisierten Isatinderivate wurden auf ihre Aktivität als Dehydrase-modelle geprüft.

4-Oxy-isatin

K. Schnyder[3]) hat sich in seiner Dissertation die Aufgabe gestellt, das bisher unbekannte 4-Oxy-isatin zu synthetisieren. Der von ihm in Angriff genommene Weg sei im folgenden Schema wiedergegeben:



Bis zur 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure (XIV) war die Synthese in der Literatur schon beschrieben. Es gelang ihm jedoch die Gesamtausbeute an 2,6-Dinitro-anilin (XI), berechnet auf Chlor-benzol (VI), durch Auswahl der geeignetsten Methoden um das 9-fache zu steigern. Durch totale Reduktion dieser Säure stellte er das 4-Amino-oxindol (XV) dar, welches er in das 4-Oxy-isatoxim (XVII) überzuführen versuchte. Doch bereitete

die Verkochung des Isatoxim-diazoniumchlorids-(4) (XVI) erhebliche Schwierigkeiten, sodass er das 4-Oxy-isatoxim nur in Spuren erhalten konnte und die weitere Synthese aufgeben musste. In der Hoffnung, dass sich die Schwierigkeiten bei der thermischen Zersetzung des Diazoniumsalzes überwinden liessen und, da durch die Arbeit von *K. Schnyder* das 4-Amino-oxindol-chlorhydrat bereits in einer Ausbeute von 8 %, berechnet auf Chlor-benzol, in acht Stufen zu erhalten war, habe ich diesen Weg wieder aufgenommen. Die Wiederholung der Synthese von 4-Amino-oxindol-chlorhydrat gestattete mir durch kleine, aber ausschlaggebende Aenderungen der experimentellen Bedingungen die Ausbeuten der einzelnen Stufen nochmals wesentlich zu verbessern, sodass sich nun die Gesamtausbeute an 4-Amino-oxindol-chlorhydrat nach ebenfalls acht Operationen, bezogen auf Chlor-benzol, auf 36 % beläuft.

4-Amino-oxindol-chlorhydrat

1-Chlor-2-nitro-benzol-4-sulfonsäure (VIII).

Die 1-Chlor-2-nitro-benzol-4-sulfonsäure wurde nach den Angaben von *Fierz-David*[10]) erhalten. Isoliert wurde sie als Kaliumsalz, da dieses eine geringere Löslichkeit aufweist als das Natriumsalz, welches *Fierz-David* herstellte.

1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure (IX).

Die weitere Nitrierung der 1-Chlor-2-nitro-benzol-4-sulfonsäure zur 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure führte ich zunächst nach den Angaben von *F. Ullmann* und *E. Kuhn*[11]) aus. An diese Vorschrift hielt sich ebenfalls *K. Schnyder*. Wie jene Autoren, so erhielt auch er eine Ausbeute von 75 % an Dinitrokörper. Ich stellte dann aber fest, dass man beim Isolieren des Produktes mit $^2/_3$ der von den genannten Autoren angegebenen Eismenge auskommt. Meine Ausbeuten beliefen sich in wiederholten Versuchen auf 90 %. Die 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure enthielt eine ganz geringe Menge eines Nebenproduktes, die sich in heissem Wasser als Oel abschied und so vor der nächsten Operation bequem abgetrennt werden konnte.

Wie *F. Ullmann* und *E. Kuhn* feststellten, ist die Sulfogruppe in der 2,6-Dinitro-chlor-benzol-4-sulfonsäure fest an den Kern gebunden und lässt sich nicht aus dem Molekül eliminieren. Dieser Umstand zwang die Autoren die Sulfogruppe auf dem Umweg über die 1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure zu entfernen.

1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure (X).

Den Austausch von Chlor gegen die Aminogruppe führte ich nach den Angaben von *A. F. Hollemann* und *F. E. van Haeften*[12]) aus und erhielt dabei Ausbeuten von 80 — 84 % (Lit. 71 %). Die von den beiden Autoren erwähnte Bildung eines öligen Nebenproduktes (21 %) konnte ich nie beobachten. *F. Ullmann* und *E. Kuhn*[13]) hatten schon vor *A. F. Hollemann* und *F. E. van Haeften* diesen Austausch ausgeführt und eine Ausbeute von 97 % angegeben; jedoch sind in ihrer Arbeit keine näheren Angaben über den Reaktionsverlauf zu finden.

1-Amino-2,6-dinitro-benzol (XI).

In 1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure ist die Sulfogruppe genügend locker gebunden, und *A. F. Hollemann* und *F. E. van Haeften*[13]) gelang es, sie mittels 60 %iger Schwefelsäure zu eliminieren. Obwohl ich mich im Wesentlichen an ihre Angaben gehalten habe, erhielt ich bedeutend bessere Ausbeuten als sie. Die beiden Autoren fanden eine Ausbeute von nur 30 %, wogegen meine Ausbeuten an reinem aus Aethanol kristallisiertem 2,6-Dinitranilin 67—69 % betrug (*K. Schnyder* erhielt 55 bis 60 %).

1-Chlor-2,6-dinitro-benzol (XII).

Für die Einführung von Chlor an Stelle der Aminogruppe sind in der Literatur zwei Verfahren angegeben, die beide angewandt und verbessert wurden.

A. Vorerst arbeitete ich nach der Methode von *L. H. Welsh*[14]) und erhielt unter Beobachtung der im praktischen Teil beschriebenen Bedingungen direkt in Ausbeuten von 73 — 77 % ein reines 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol, das bei 86 — 88 ° schmolz. (Lit. 87 — 87,5, Ausbeuten: *L. H. Welsh:* 63 %; *K. Schnyder:* 53 %).

B. Das zweite Verfahren, beschrieben von *H. H. Hodgson* und *D. P. Dodgson*[15]), unterscheidet sich vom ersten durch die Anwendung von Eisessig an Stelle der 85 %igen Phosphorsäure. Auf Grund einiger Abänderungen und Einhalten bestimmter Temperaturen (vergl. prakt. Teil) konnten nach dieser Methode Ausbeuten von 85 — 90 % (Lit. 70 %) an rohem, für die Weiterverarbeitung aber genügend reinem 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol (Smp. 85 — 87 °; Lit. 88 °), erhalten werden.

2,6-Dinitro-phenyl-malonsäure-äthylester (XIII).

Die Kondensation von 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol mit Natriummalonester führte ich nach den Angaben von *W. Borsche* und *D. Rantscheff*[16])

aus. Ein Versuch, die Kondensation in absolutem Aethanol statt in absolutem Aether vorzunehmen, schlug fehl. Die Feststellung der Autoren, dass es sich beim 2,6-Dinitro-phenyl-malonsäure-äthylester um einen gelblichen, aus Aethanol kristallisierbaren Körper mit einem Schmelzpunkt von 54 — 55 ° handle, konnte, im Gegensatz zu *K. Schnyder*, der nur ein dunkelgelbes, nicht kristallisierbares Oel fand, bestätigt werden.

2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure (XIV).

Die Verseifung und Decarboxylierung des 2,6-Dinitro-phenyl-malonsäure-äthylesters wurden ebenfalls nach den Angaben von *W. Borsche* und *D. Rantscheff*[17]) ausgeführt.

4-Amino-oxindol-chlorhydrat (XV).

Die 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure wurde nach den Angaben von *K. Schnyder*[3]) mit Zinn und Salzsäure zum 4-Amino-oxindol-chlorhydrat reduziert. Durch Aenderung der Mengenverhältnisse (vergl. prakt. Teil) konnte die Ausbeute von 62 % auf 89 % erhöht werden.

Herstellung des Isatoxim-diazoniumchlorids-(4), resp. -sulfats und Verkochungsversuche derselben.

Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) (XVI).

In Analogie zur Diazotierung unter gleichzeitiger Isonitrosierung, wie sie zum erstenmal *S. Gabriel* und *R. Meyer*[18]) für das 6-Amino-oxindol angewandt und von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[19]) verbessert wurde, führte *K. Schnyder*[3]) das 4-Amino-oxindol-chlorhydrat mittels Amylnitrit in einer salzsauren, alkoholischen Lösung in das Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) über. Indem die Versuchsbedingungen etwas geändert wurden, stieg die Ausbeute an Diazoniumsalz von 70 % auf 91 %.

Versuche zur Verkochung des Isatoxim-diazoniumchlorids-(4).

Den Ersatz der Diazoniumgruppe durch die Hydroxylgruppe versuchte ich unter den mannigfaltigsten Bedingungen zu erzwingen. Verkochte ich das Diazoniumsalz in einer neutralen, wässrigen Lösung mit oder ohne Kupfersulfat, in Schwefelsäuren verschiedener Konzentrationen mit oder ohne Kupfersulfat, in Phosphorsäure, Ameisensäure und Essigsäure, jedesmal bei verschiedenen Temperaturen und Konzentrationen an Diazoniumsalz, erhielt ich immer braune, undefinierbare Produkte.

Interessanterweise liess sich die Diazoniumgruppe, wie später eingehend behandelt wird, in einer siedenden, salzsauren Kupfersulfatlösung praktisch ohne Nebenprodukte durch Chlor ersetzen. Die Einführung der Cyangruppe nach der *Sandmeyer*'schen Methode gelang hingegen nicht.

Isatoxim-diazoniumsulfat-(4) (XVI).

Da sämtliche Versuche zur Verkochung des Isatoxim-diazoniumchlorids-(4) nicht zum 4-Oxy-isatoxim führten, stellte ich das Isatoxim-diazoniumsulfat-(4) her; die Einführung der Oxygruppe geht nämlich bei Diazoniumsulfaten im Allgemeinen leichter vor sich als bei Chloriden. Für die Herstellung des Isatoxim-diazoniumsulfates-(4) benutzte ich die gleiche Methode wie für das Chlorid, nur nahm ich an Stelle der Salzsäure Schwefelsäure.

Versuche zur Verkochung des Isatoxim-diazoniumsulfates-(4).

Für die thermische Zersetzung des Isatoxim-diazoniumsulfates-(4) wandte ich die gleichen Reaktionsbedingungen an, wie bei der Verkochung des Isatoxim-diazoniumchlorids-(4), doch auch hier mit den gleichen Misserfolgen.

Wie *O. Süs*[20]) feststellte, lassen sich verschiedene Diazoniumsalze durch Belichtung ihrer schwach schwefelsauren Lösung spielend leicht in die Oxyderivate überführen. Auf diese Weise erhielt der Autor z. B. 4-Oxy-diphenylamin, 4-Oxy-2,5,4'-triäthoxy-diphenyl, 4-Oxy-dimethylanilin, 1-Oxy-2,5-dimethoxy-benzol usw. aus den entsprechenden Diazoniumsalzen. Versuche, das Isatoxim-diazoniumsulfat-(4) in stark verdünnter Schwefelsäure bei verschiedenen Temperaturen durch Sonnenlicht oder durch Bestrahlung mit der Quarzlampe in das 4-Oxy-isatoxim überzuführen, brachten nicht den gewünschten Erfolg. Die Zersetzung des Diazoniumsalzes ging nur sehr langsam vor sich und es entstanden violett-braune, schwer zu reinigende Produkte.

4-Amino-isatin

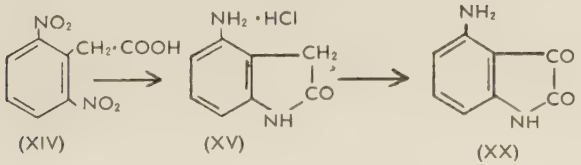
Nachdem nun auch mein Bemühen das Isatoxim-diazoniumsulfat-(4) zu verkochen vergebens war, sah ich mich gezwungen, einen andern Weg einzuschlagen.

Das Nächstliegende war, zu schauen, ob das Isatin-diazoniumchlorid-(4) (XXI) in das 4-Oxy-isatin (XIX) überzuführen sei. Dazu benötigte ich das 4-Amino-isatin (XX). Dieses stellte *K. Schnyder*[3]) folgendermassen her: Die 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure reduzierte er mit der berechneten Menge Zinn (II)-chlorid partiell zu 4-Nitro-oxindol, welches er mit Selen-

dioxyd in Eisessig zu 4-Nitro-isatin oxydierte. Letzteres oximierte er mit Hydroxylamin und reduzierte das gebildete 4-Nitro-isatoxim mit Zinn und Salzsäure zu 3,4-Diamino-oxindol-chlorhydrat, welches er in schwefelsaurer Lösung mit Eisen (III)-chlorid zu 4-Amino-isatin-sulfat oxydierte. Die freie Base erhielt er durch Neutralisation des Sulfates mit der berechneten Menge Borax. Da dieser Weg ziemlich kompliziert ist und ausserdem eine Totalausbeute von nur 6 % an 4-Amino-isatin bezogen auf 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure gibt, stellte sich das Problem, das 4-Amino-isatin nach einer einfacheren und zugleich ausbeutereicheren Methode herzustellen.

A. Herstellung des 4-Amino-isatins durch Oxydation des 4-Amino-oxindols mit Selendioxyd.

Die folgende Synthese wurde versucht:



Die 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure wurde, wie Seite 13 angegeben, mit Zinn und Salzsäure zum 4-Amino-oxindol-chlorhydrat reduziert. Um zum 4-Amino-isatin zu gelangen, versuchte ich das 4-Amino-oxindol-chlorhydrat, beziehungsweise die freie Base mit Selendioxyd direkt zu oxydieren. *E. Giovannini* und *P. Portmann*[21]) gelang es zum erstenmal mit Hilfe von Selendioxyd ein Oxindol zu einem Isatin zu oxydieren: sie führten das 6-Carboxy-oxindol in Eisessig mit 40 % iger Ausbeute in das 6-Carboxy-isatin über. Zuerst oxydierte ich das 4-Amino-oxindol-chlorhydrat mit Selendioxyd in der Wärme in Eisessig, Alkoholen und Wasser, musste aber feststellen, dass in all diesen Lösungsmitteln fast ausschliesslich ein selenhaltiges, braunrotes Produkt entstand. Neutralisiert man in den nämlichen Lösungsmitteln das Chlorhydrat mit Natriumacetat oder Borax vor der Selendioxydzugabe, so konnte das gesuchte 4-Amino-isatin wenigstens in kleinen Mengen isoliert werden. Versuche, die Oxydation in wässrigem Dioxan, wie es zum Beispiel *A. R. Gray* und *R. C. Fuson*[22]) zur Oxydation des Acetyl-mesitylens zum Mesityl-glyoxal anwandten brachten keinen Erfolg. Da ich bei den obigen Versuchen mit Wasser als Lösungsmittel die günstigsten Ergebnisse erzielte, suchte ich nach den geeignetsten Oxydationsbedingungen in wässrigem Milieu. Nach der folgenden

Methode erhielt ich die besten Resultate. Das 4-Amino-oxindol-chlorhydrat wurde, wie *K. Schnyder*[3]) angibt, mit der berechneten Menge Borax in die freie Base übergeführt. Das reine, kristallisierte 4-Amino-oxindol löste ich in heissem Wasser, gab Selendioxyd zu und erwärmte kurz zum Sieden. Auf diese Weise erhielt ich neben dem rotbraunen, selenhaltigen Nebenprodukt, das schon am Anfang der Reaktion auszufallen begann und abgenutscht wurde, Ausbeuten von 20 % an ziemlich reinem 4-Amino-isatin, berechnet auf 4-Amino-oxindol. Nach Chromatographie und Kristallisation aus Wasser schmilzt es unter Zersetzung bei 254—255 °. (*K. Schnyder:* 255 — 257 °). Die Ausbeute suchte ich zu steigern, indem ich nach dem Verdünnungsprinzip von *Ruggli* arbeitete, die Reaktionstemperatur änderte, die angewandten Mengen Selendioxyd von ½ Mol bis $1^1/_3$ Mol pro Mol 4-Amino-oxindol variierte; doch ohne Erfolg. *H. Kaplan*[23]) weist auf die unterschiedliche Wirkung von frisch bereitetem und altem, von sublimiertem und nicht sublimiertem Selendioxyd bei der Oxydation von Chinaldin hin. Die Oxydation von 4-Amino-oxindol wurde mit diesen verschiedenen Selendioxyden ausprobiert, ohne jedoch eine Erhöhung der Ausbeute feststellen zu können. In allen Fällen entstand das unvermeidliche, unlösliche Nebenprodukt. Doch ist dies, wie *G. Stein*[24] angibt, eine häufige Erscheinung bei dieser Oxydationsmethode und stellt oft die Anwendung von Selendioxyd in Frage. Immerhin beträgt nach dieser Methode die Totalausbeute an 4-Amino-isatin 14 %, bezogen auf 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure, was einen bedeutenden Fortschritt gegenüber der Synthese von *K. Schnyder* darstellt.

B. Herstellung des 4-Amino-isatins durch Oxydation des 4-Amino-oxindol-chlorhydrates mit Sauerstoff.

Eine bessere Ausbeute an 4-Amino-isatin konnte erzielt werden, indem eine andere Oxydationsmethode, die sich auf die folgende Beobachtung stützte, angewandt wurde: Beim Kristallisieren von 4-Amino-oxindol fiel mir auf, dass sich die Mutterlauge leicht orange färbte. Diese Färbung schien mir auf eine Bildung von Isatin hinzuweisen, welches unter Einwirkung des Luftsauerstoffes aus 4-Amino-oxindol entstanden sein konnte. Ich versuchte deshalb die Oxydation in dieser Richtung auszuführen.

4-Amino-oxindol-chlorhydrat wurde in viel heissem Wasser gelöst, Borax bis zu pH 8,65 zugeführt und in diese farblose Lösung bei 96 ° während 7 Stunden reiner Sauerstoff eingeleitet. Nach dieser Zeit sank der pH auf 8,15. Die prächtig rote Flüssigkeit wurde mit verdünnter Schwefelsäure bis pH 3 angesäuert. Dabei schied sich ein dunkelbraunes Nebenprodukt aus, welches abgetrennt wurde. Aus der Reaktionslösung kristallisierte nach längerem Stehen ein fast reines 4-Amino-isatin in kleinen, roten Nädelchen aus. Das Rohprodukt schmolz bei 252 ° unter Zersetzung.

Neben dem 4-Amino-isatin fand sich aber immer noch etwas unverändertes 4-Amino-oxindol. Um dieses ebenfalls zu oxydieren, wurde die Reaktionszeit verlängert. Dabei sank aber die Ausbeute an 4-Amino-isatin, währenddem die Menge an braunem Nebenprodukt zunahm. Durch Erhöhung des pH suchte ich die Ausbeute zu vergrössern. Führte man die Reaktion in einem Natronlauge-Borax-puffer vom pH 9,5 aus, so erhielt ich fast ausschliesslich die braunen, unerwünschten Substanzen, bei denen es sich vermutlich um Kondensationsprodukte handelt. Diese Oxydation scheint stark pH-empfindlich zu sein. Durch Zusätze von Mangan(II)-sulfat, Bleichlorid, Quecksilber(II)-chlorid, Quecksilber(II)-oxyd und Vanadiumoxyd konnte bei pH 8,65 die Reaktion nicht begünstigt werden.

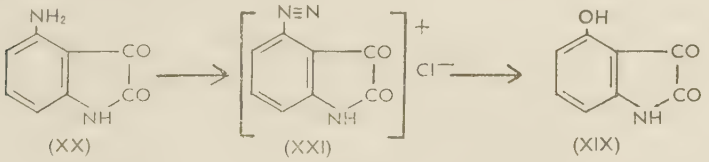
Die bis jetzt besten Bedingungen sind die folgenden: 7-stündiges Einleiten von reinem Sauerstoff in eine mit Borax auf pH 8,65 eingestellte Lösung von 4-Amino-oxindol bei 96 °. Die Ausbeuten an reinem, chromatographiertem 4-Amino-isatin betrugen 40 %. Die Totalausbeute an 4-Amino-isatin, bezogen auf 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure, war somit auf 37 % gestiegen.

Das aus heissem Wasser kristallisierte Produkt schmilzt bei 254—255 ° unter Zersetzung (*K. Schnyder:* 255 — 257 °).

Meines Wissens ist dies das erste Mal, dass ein Oxindol mit Sauerstoff zum entsprechenden Isatin oxydiert wurde. Versuche, Oxindol mit Sauerstoff zu Isatin zu oxydieren, scheiterten.

4-Oxy-isatin

Nachdem nun eine Methode das 4-Amino-isatin in ausreichenden Mengen herzustellen gegeben war, konnte das gesuchte 4-Oxy-isatin auf dem folgenden Weg synthetisiert werden:



(XX) (XXI) (XIX)

Isatin-diazoniumchlorid-(4) (XXI).

Das 4-Amino-isatin liess sich bei 0 ° in einer salzsauren, alkoholischen Suspension mit Amylnitrit in sehr guter Ausbeute zum Isatin-diazoniumchlorid-(4) diazotieren. Das Diazoniumsalz kristallisierte aus dem Reaktionsgemisch in feinen, gelben Nädelchen aus. Für ein gutes Gelingen der Diazotierung ist ein absolut reines 4-Amino-isatin Grundbedingung.

4-Oxy-isatin (XIX).

Das Isatin-diazonium-chlorid-(4) konnte ohne Schwierigkeiten und in guter Ausbeute in 4n Schwefelsäure zum 4-Oxy-isatin verkocht werden. Aus heissem Wasser kristallisiert, bildet das 4-Oxy-isatin entweder, bei rascher Abkühlung, 8 — 10 mm lange, äusserst feine Nadeln von oranger Farbe, oder bei langsamem Erkalten, mit Vorliebe zu Sternchen oder Kreuzchen angeordnete, kleine Prismen. Es löst sich in einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung mit orangeroter Farbe. Das reine Produkt zersetzt sich ab ca. 260 ° ohne zu schmelzen.

4-Oxy-isatoxim.

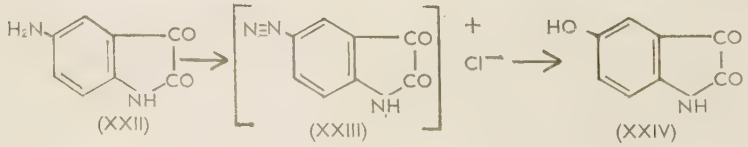
Zur Charakterisierung führte ich das 4-Oxy-isatin in Pyridin mit Hydroxylaminchlorhydrat in das 4-Oxy-isatoxim über. Das Oxim kristallisiert aus Wasser in langen, feinen, gelben Nadeln und schmilzt bei 247 — 248 ° unter Zersetzung. Das Oxim, das *K. Schnyder*[3]) durch thermische Zersetzung des Isatoxim-diazoniumchlorids-(4) spurenweise erhielt, kristallisiert, nach Angaben des Autors, aus Wasser in kurzen, orangegelben Nädelchen, die bei 236 ° unter Zersetzung schmelzen.

5-Oxy-isatin

M. Hartmann und *L. Pannizon*[25]) stellten das 5-Oxy-isatin durch Diazotierung des 5-Amino-isatins und thermischer Zersetzung des Diazoniumchlorids her. Den auf diese Art und Weise erhaltenen Körper beschrieben sie als rotbraune, unlösliche, nicht kristallisierbare Substanz. Die Autoren selber geben an, dass es sich nicht um ein reines Produkt handeln kann.

E. Giovannini und *P. Portmann*[26]) versuchten das 5-Oxy-isatin nach der Methode von *F. Arndt, B. Eistert* und *W. Partale* zu erhalten. Während es ihnen ohne Schwierigkeiten gelang nach jener Methode mehrere substituierte Isatine herzustellen, konnten sie in diesem Falle, nur gerade soviel Isatinderivat isolieren, um eine positive Indopheninreaktion auszuführen.

Es gelang nun durch Diazotieren und Verkochen des 5-Amino-isatins ein sehr reines, kristallisiertes 5-Oxy-isatin herzustellen:



Das nach den Angaben von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[27]) erhaltene 5-Amino-isatin lässt sich in einer salzsauren, alkoholischen Suspension mit Amylnitrit leicht in das kristalline Isatin-diazoniumchlorid-(5) (XXIII) überführen. Das isolierte, relativ beständige Diazoniumsalz wurde der thermischen Zersetzung unterworfen. Brachte ich das Diazoniumsalz in Wasser mit oder ohne Kupfersulfat, oder in Schwefelsäuren von Konzentrationen kleiner als 0,1n bis 4n mit oder ohne Kupfersulfat zur Reaktion, erhielt ich jedesmal ausschliesslich braune Körper, die wahrscheinlich Kupplungsprodukte waren und deren Reinigung infolge ihrer Unlöslichkeit sehr schwierig ausfiel. Desweitern versuchte ich die Verkochung in einer mit Salzsäure angesäuerten Kupfersulfatlösung auszuführen. In diesem Fall bildeten sich praktisch keine Kupplungsprodukte, sondern es entstand ein prächtig rotoranger, kristalliner Körper, der sich als das weiter unten noch zu beschreibende 5-Chlor-isatin erwies. Schliesslich erhielt ich aber neben ganz geringen Mengen eines braunen Nebenproduktes ein ziemlich reines, in schwarzpurpurnen Flügelbüschelchen kristallisiertes 5-Oxy-isatin, als das Isatin-diazoniumchlorid-(4) in siedender, 65 %iger Schwefelsäure (Kp. 153 °) verkocht wurde. Das chromatographisch vorgereinigte und aus Wasser kristallisierte 5-Oxy-isatin ist im Gegensatz zu dem von *M. Hartmann* und *L. Panizzon* beschriebenen Produkt löslich in heissem Wasser, heissem Eisessig und heissem Nitrobenzol, ferner in Aceton, Methanol, Aethanol, Essigester und Pyridin. Ebenfalls löst es sich in einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung mit dunkelroter Farbe.

Zur Charakterisierung führte ich das 5-Oxy,isatin in das 5-Oxy-isatoxim über. Es schmilzt unter Zersetzung bei 252 — 253 °.

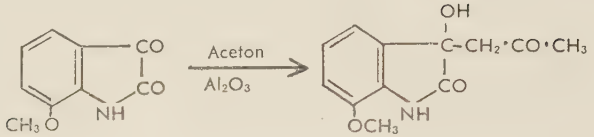
Nach diesen Resultaten glaube ich vermuten zu dürfen, dass *M. Hartmann* und *L. Panizzon* kein Isatin, sondern ein Kupplungsprodukt in den Händen gehabt haben.

7-Methoxy-isatin

Das 7-Methoxy-isatin stellte ich, gestützt auf Angaben in den Patenten[28]) [29]) durch Oxydation des von *F. Rieche*[30]) synthetisierten 7,7'-Dimethoxy-indigo her. Doch fehlen in der Literatur genaue Reaktionsbedingungen.

Ausgehend von 2-Nitro-3-methoxy-benzaldehyd[31]) erhielt ich nach der *Baeyer*'schen Indigosynthese in guter Ausbeute den 7,7'-Dimethoxy-indigo. Letzterer liess sich leicht mit Chromsäure-Salpetersäure zum 7-Methoxy-isatin (XXV) oxydieren, das aus Wasser in roten, schwach blaustichigen Nadeln kristallisiert und bei 240 — 242 ° (Lit. 240 — 242 °) schmilzt.

3-Acetonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol (XXVI).



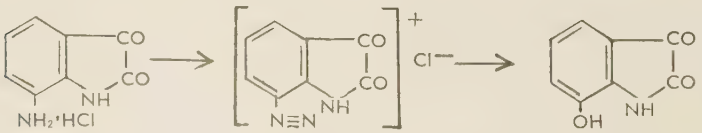
(XXV) (XXVI)

An das 7-Methoxy-isatin liess sich, wie ich beim 7-Chlor-isatin zuerst beobachtete (vergl. Seite 31), unter Einwirkung von aktivem Aluminium oxyd*, Aceton anlagern. Aus Essigester-Petroläther kristallisiert, schmelzen die farblosen Prismen des 3-Acethonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol bei 188 bis 189 ° unter Zersetzung. Diese Acetonylverbindung zeigt die gleichen Eigenschaften wie das von *F.Braude* und *H. G. Lindwall*[32]) aus Isatin und Aceton unter der katalytischen Einwirkung von Diäthylamin erhaltene 3-Acetonyl-3-oxy-oxindol und das Seite 31 beschriebene 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol. Löste ich das 3-Acetonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol in 2n Natronlauge und erwärmte gelinde, so wurde das Aceton wieder abgespalten und beim Ansäuern mit Salzsäure fiel unverändertes 7-Methoxy-isatin mit dem Schmelzpunkt 240 — 242 ° aus. Wurde die Acetonylverbindung hingegen einige Zeit in 2n Salzsäure zum Sieden erhitzt, so kristallisierten beim Erkalten der Lösung dunkelrote Nädelchen mit dem Schmelzpunkt 159 — 160 ° aus. Dieser Körper wurde nicht näher untersucht, doch handelte es sich hier wahrscheinlich um das 3-Acetonyliden-7-methoxy-oxindol.

Versuche zur Herstellung von 7-Oxy-isatin

A. Durch Verkochung des Isatin-diazoniumchlorids-(7) (XXVIII).

Das bis jetzt unbekannte 7-Oxy-isatin suchte ich zuerst auf folgendem Wege zu erhalten:



(XXVII) (XXVIII) (XXIX)

* vergl. Fussnote Seite 38.

Als Ausgangsmaterial wurde das von *K. Schnyder*[3]) synthetisierte 7-Amino-isatin-chlorhydrat (XXVII) benutzt.

Das 7-Amino-isatin-chlorhydrat liess sich in einer salzsauren, alkoholischen Suspension mit Amylnitrit in das kristalline, zitronengelbe Isatin-diazoniumchlorid-(7) überführen.

Trotzdem ich dieses Diazoniumsalz unter den verschiedensten Bedingungen, bei verschiedenen Temperaturen und Konzentrationen der thermischen Zersetzung unterwarf, konnte kein 7-Oxy-isatin isoliert werden. In einer siedenden, salzsauren Kupfersulfatlösung zur Reaktion gebracht, erhielt ich aus dem Isatin-diazoniumchlorid-(7), wie Seite 29 noch eingehend erörtert wird, reines 7-Chlor-isatin.

Wurde das Diazoniumsalz in einer 65 % igen Schwefelsäure zum Sieden erhitzt, so schied sich beim Verdünnen der Reaktionslösung mit Wasser ein weisser Körper ab, der aus heissem Wasser in kleinen, farblosen Nadeln kristallisiert und bei 254 ° unter heftiger Zersetzung schmilzt. Das Produkt zeigt eine violette Indopheninreaktion, ist halogenfrei, löst sich in Natriumhydrogencarbonat und lässt sich mit Mineralsäuren wieder ausfällen.

Die Elementaranalyse lieferte die folgenden Werte:

3,838 mg Substanz gaben 6,955 mg CO_2 und O, 930 mg H_2O
5,561 mg Substanz gaben 1,024 ccm N_2 (20^0, 724 mm)
Gef. C 49,45 % H 2,71 % N 20,44 %

Dieser Körper wurde nicht näher untersucht.

B. Durch Aether-spaltung des 7-Methoxy-isatins.

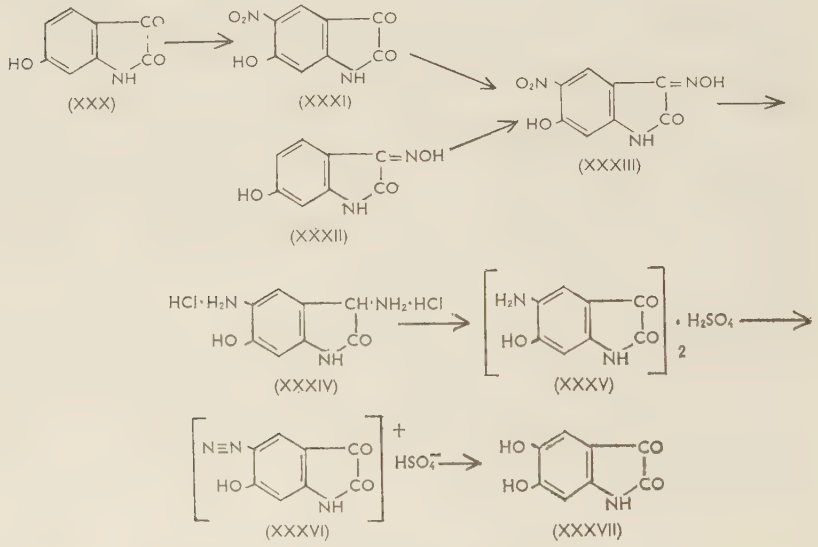
Versuche, das 7-Methoxy-isatin in einem geschlossenen Kölbchen mit Hilfe von konzentrierter Salzsäure bei 95 ° in das 7-Oxy-isatin überzuführen, lieferten einen roten Körper, der im Gegensatz zum Ausgangsmaterial in heissem Wasser, in den meisten organischen Lösungsmitteln und Natriumhydrogencarbonat unlöslich ist. Aus einem warmen Gemisch von Aethanol, Dioxan und Wasser scheidet er sich als rotoranges Pulver ab. Das gereinigte Produkt verändert sich beim Erhitzen bis 370 ° nicht. Die Indopheninreaktion ist zwar positiv, doch zeigte die Elementaranalyse Werte, die mit jenen des 7-Oxy-isatins nicht übereinstimmen.

Eine dritte Möglichkeit, um zum 7-Oxy-isatin zu gelangen, bestände darin, dass man den von *P. Friedländer* und *Schenck*[33]) aus dem 2-Nitro-3-oxy-benzaldehyd nach der *Baeyer*'schen Methode synthetisierten, somit in seiner Konstitution sichergestellte 7,7'-Dioxy-indigo mit Chromsäure-Salpetersäure zum 7-Oxy-isatin oxydieren würde. Diese Synthese führte ich jedoch nicht mehr aus.

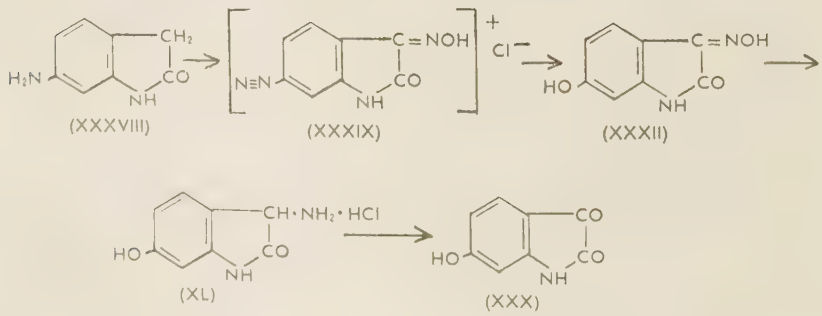
5,6-Dioxy-isatin

Versuch zur Synthese des 5,6-Dioxy-isatins.

Ueber die beabsichtigte Synthese des 5,6-Dioxy-isatins, die zunächst von 6-Oxy-isatin (XXX) ausging, später wie unten dargelegt wird, von 6-Oxy-isatoxim (XXXII), gibt folgendes Reaktionsschema Aufschluss:



Vorerst ging ich, wie erwähnt, vom 6-Oxy-isatin aus. Dieses Produkt ist von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[34]) durch folgende Reaktionen erhalten worden:



Um zum 5-Nitro-6-oxy-isatin (XXXI) zu gelangen, nitrierte ich das nach der Methode von *E. Giovannini* und *P. Portmann* (loc. cit.) erhaltene 6-Oxy-isatin in konzentrierter Schwefelsäure mit der berechneten Menge Kaliumnitrat. Da einerseits, wie *W. C. Sumpter* und *W. F. Jones*[35]) mit Sicherheit bewiesen haben, bei nichtsubstituiertem Isatin die Nitrogruppe ausschliesslich in die 5-Stellung eintritt und andererseits die Oxygruppe in 6-Stellung den Eintritt der Nitrogruppe in 5-Stellung nur begünstigen kann, glaube ich schon jetzt annehmen zu dürfen, dass es sich beim erhaltenen Nitrokörper um das 5-Nitro-6-oxy-isatin handle. Als absolut sichern Beweis beabsichtigte ich das 5,6-Dioxy-isatin (XXXVII) in das 1-Methyl-5,6-dimethoxy-isatin überzuführen und mit dem, durch Methylierung des bekannten, von *G. Hahn* und *M. R. Tulus*[36]) und von *P. Portmann*[2]) synthetisierten 5,6-Dimethoxy-isatin (XIII) erhaltenen 1-Methyl-5,6-dimethoxy-isatin zu vergleichen. Da mir aber die Herstellung des 5,6-Dioxy-isatins auf diesem Wege nicht gelang, so fiel auch dieser Beweis aus.

Das 5-Nitro-6-oxy-isatin konnte nach der Methode von *P. de Bruyn*[37]) oximiert werden. 5-Nitro-6-oxy-isatin wurde in Pyridin gelöst, einen Ueberschuss an Hydroxylamin-chlorhydrat zugegeben und erwärmt. Auf diese Weise konnte in guter Ausbeute ein fast reines 5-Nitro-6-oxy-isatoxim erhalten werden. Die Oximierung in Pyridin lässt sich vorteilhaft auf Isatine anwenden, sind sie doch meistens kaum in Wasser, wohl aber in Pyridin löslich. Dadurch kann die Reaktionszeit gegenüber der Oximierung in wässriger oder wässrig-alkoholischer Suspension mit Hydroxylaminchlorhydrat und Natriumacetat beträchtlich verkürzt werden.

Zum gleichen 5-Nitro-6-oxy-isatoxim gelangte ich, wenn das 6-Oxy-isatoxim (XXXII), gelöst in konzentrierter Schwefelsäure, mit der stöchiometrischen Menge Kaliumnitrat nitriert wurde. Dadurch erhielt die Synthese eine erhebliche Vereinfachung; man braucht nämlich die Seite 22 formulierte Synthese des 6-Oxy-isatin nicht bis zum Ende zu führen, sondern man kann sie schon zwei Stufen vorher abbrechen und das 6-Oxy-isatoxim direkt der Nitrierung unterwerfen. Das auf diesem Weg erhaltene 5-Nitro-6-oxy-isatoxim und dasjenige, welches durch Oximierung des 5-Nitro-6-oxy-isatins erhalten wurde, besitzen beide den gleichen, scharfen Zersetzungspunkt von 219 — 220 °.

Die Reduktion des 5-Nitro-6-oxy-isatoxim mit Zinn und Salzsäure ging leicht vor sich. Das empfindliche 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat (XXXIV) konnte durch Einengen der mit Schwefelwasserstoff entzinnten Reaktionslösung im Vakuum rein erhalten werden.

Nach *A. Baeyer*[38]) kann man 3-Amino-oxindol-chlorhydrat leicht mit Eisen(III)-chlorid, Kupfer(II)-salzen oder durch salpetrige Säure zu Isatin oxydieren. Da das 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat und das als Reaktionsprodukt hervorgehende 5-Amino-6-oxy-isatin-sulfat (XXXV) als ortho-Amino-phenolderivate sehr empfindliche Substanzen sind, muss-

te möglichst schonende Oxydationsbedingungen gewählt und das 5-Amino-6-oxy-isatin möglichst rasch dem Oxydationsmilieu entzogen werden. *E. Giovannini* und *P. Portmann*[39]) gelang es, das 3,5-Diamino-oxindol-dichlorhydrat mit Eisen(III)-chlorid in 30 %iger Schwefelsäure zum 5-Amino-isatin-sulfat zu oxydieren, da Letzteres in dieser Schwefelsäure schwer löslich ist, somit sofort ausfällt und dadurch einer weiteren Oxydation entzogen wird. In Analogie dazu wurde versucht, das 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat in gleichem Milieu zu oxydieren. Jedoch konnte ich nur schwarzbraune, undefinierbare Produkte isolieren. Ohne Erfolg war ebenfalls die Oxydation in 60 %iger Schwefelsäure. Führte ich aber die Reaktion in einem Gemisch von einem Teil Aethanol und einem Teil 60 %iger Schwefelsäure mit Eisen(III)-chlorid bei 60 ° aus, schied sich schon in der Wärme ein analysenreines 5-Amino-6-oxy-isatin-sulfat in Form von goldenglänzenden Plättchen in beinahe quantitativer Ausbeute ab. Für ein gutes Gelingen der Reaktion ist ein rehr reines 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat unerlässlich.

Das 5-Amino-6-oxy-isatin-sulfat liess sich in einem Gemisch von Eisessig, Aethanol und Schwefelsäure fein suspendiert, unter dem Einfluss von wenig Kupfersulfat als Katalysator, mit Amylnitrit diazotieren. Aus dieser Mischung fiel das 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) (XXXVI) in guter Ausbeute als zitronengelbes Pulver aus.

Versuche zur Verkochung des 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfates-(5).

Das 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) versuchte ich nach den gleichen Methoden wie das Isatoxim-diazonium-chlorid-(4) und -sulfat-(4) und das Isatin-diazoniumchlorid-(5) durch thermische Zersetzung in das entsprechende Oxyderivat überzuführen. Leider blieb der gewünschte Erfolg aus. In keinem Fall konnte ein wohldefinierbares Produkt erhalten werden, immer schieden sich sofort dunkelbraune Produkte aus, die wahrscheinlich als Kupplungsderivate anzusehen sind. Hingegen konnte, wie später eingehend ausgeführt wird, die Diazoniumgruppe ohne Weiteres durch Chlor, bzw. durch die Cyangruppe ersetzt werden.

Zusammenfassend kann über die Reaktionsfähigkeit der bis jetzt bekannten Isatin- bzw. Isatoxim-diazoniumsalze folgendes festgehalten werden:

Die Verkochung des von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[19]) hergestellten Isatoxim-diazoniumchlorid-(6) geht schon in sehr verdünnter Schwefelsäure vor sich. In 4n Schwefelsäure konnte das Isatin-diazoniumchlorid-(4) und in 65 %iger Schwefelsäure das Isatin-diazoniumchlorid-(5) in die entsprechenden Oxy-isatine übergeführt werden. Die thermische Zersetzung von Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) und -sulfat-(4), Isatin-diazoniumchlorid-(7) und 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) gelang sowohl

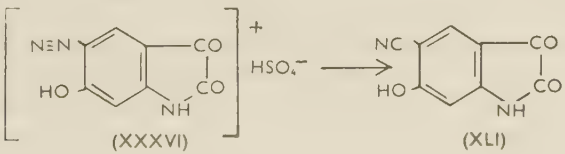
in Schwefelsäuren verschiedener Konzentrationen, wie auch unter andern Bedingungen, nicht.

Der Ersatz der Diazoniumgruppe durch Chlor, ausgeführt in einer siedenden, salzsauren Kupfersulfatlösung, gelang bei allen bis jetzt bekannten Isatin-, bzw. Isatoxim-diazoniumsalzen. Mit dem Isatoxim-diazoniumchlorid-(6) ist dieser Versuch nicht ausgeführt worden.

Das 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) liess sich in das 5-Cyan-6-oxy-isatin überführen, währenddem der Ersatz der Diazoniumgruppe durch die Cyangruppe bei Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) und Isatin-diazoniumchlorid-(4) nicht gelang.

Neben einer grossen Stabilität haben alle diese Isatin- und Isatoxim-diazoniumsalze eines gemeinsam, nämlich die starke Kupplungstendenz. Die Geschwindigkeit der Kupplungsreaktion, die in gewissen Fällen mit einer Schnelligkeit ablaufen kann, die an eine Ionenreaktion erinnert (vergl. hierzu [40]), scheint auch bei Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) und -sulfat-(4), Isatin-diazoniumchlorid-(7) und 6-Oxy-isatin-diazonium-sulfat-(5) besonders gross zu sein, jedenfalls grösser, als die der thermischen Zersetzung zum entsprechenden Oxyderivat. Warum aber diese Diazoniumsalze eine so grosse Kupplungsfähigkeit besitzen, dafür kann vorläufig keine Erklärung gegeben werden.

5-Cyan-6-oxy-isatin (XLI).



(XXXVI) (XLI)

Obwohl sämtliche Versuche, das 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) in das 5,6-Dioxy-isatin überzuführen, fehlschlugen, gelang es, die Diazoniumgruppe nach der *Sandmeyer*'schen Methode mittels Kupfer(I)-cyanid und Kaliumcyanid mit einer Ausbeute von 82 % durch die Cyangruppe zu ersetzen. Das 5-Cyan-6-oxy-isatin kristallisiert aus Wasser in langen, gelben Nadeln und zersetzt sich ab 275 ° ohne zu schmelzen.

Es war beabsichtigt, dieses Nitril in das 5-Carboxy-6-oxy-isatin überzuführen, da Letzteres eine gewisse Beziehung zur pharmakologisch interessanten p-Amino-salicylsäure aufweist. Das Nitril setzt aber anscheinend sowohl der sauren, wie auch der alkalischen Verseifung hartnäckigen Widerstand entgegen, sodass schliesslich diese Versuche infolge Materialmangel aufgegeben werden mussten.

Versuche zur Herstellung des 5,6-Dioxy-isatins durch Spaltung des 5,6-Methylendioxy-isatins.

Um zum 5,6-Dioxy-isatin zu gelangen, versuchte ich das von *J. M. Gulland, R. Robinson, J. Scott* und *S. Thornley*[41]) und von *P. Portmann*[2]) synthetisierte 5,6-Methylendioxy-isatin in Analogie zu den Angaben von *E. Späth* und *H. Quietensky*[42]) in Schwefelsäuren verschiedener Konzentrationen mit Phloroglucinzusätzen zu spalten. Doch konnten nach dieser Methode keine definierbaren Produkte erhalten werden. Ebenso scheiterten Versuche, das Methylendioxy-isatin mit Hilfe von Aluminiumchlorid oder -bromid zu spalten.

Herstellung des 5,6-Dioxy-isatins durch Spaltung des 5,6-Dimethoxy-isatins.

(XLII) (XXXVII)

Nachdem Spaltungsversuche des von *G. Hahn* und *M. R. Tulus*[36]), bzw. von *P. Portmann*[2]) hergestellten 5,6-Dimethoxy-isatins nach der Methode von *V. Prey*[43]) mit Pyridinhydrochlorid und Spaltungsversuche mit Aluminiumchlorid und -bromid erfolglos verliefen, versuchte ich die Reaktion mit konzentrierter Salzsäure in einem geschlossenen Kölbchen auszuführen. Durch dreistündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 95 ° konnte eine Aetherspaltung erzwungen werden. Das chromatographisch gereinigte Hauptprodukt kristallisiert aus Wasser in dunkelroten Nädelchen und ist in Natriumhydrogencarbonat löslich. Beim Trocknen bei 110 ° gibt es ein Molekül Kristallwasser ab und färbt sich leuchtend rot. Die Elementaranalyse beweist eindeutig, dass es sich bei diesem Körper um ein Methoxy-oxy-isatin handelt. Welche der beiden Methoxygruppen des 5,6-Dimethoxy-isatins aber gespalten wurde, wurde nicht näher untersucht. Dieses Methoxy-oxy-isatin zersetzt sich ab ca. 230 ° und schmilzt bei 259 ° unter Zersetzung.

Wurde jedoch die Reaktionszeit von 3 auf 12 Stunden erhöht und das entstandene Methylchlorid nach 3, 6 und 9 Stunden durch Oeffnen des Kölbchens entfernt, erhielt ich nach Aufarbeitung und Reinigung, wie sie im praktischen Teil eingehend beschrieben ist, ein reines 5,6-Dioxy-isatin. Dieses kristallisiert aus Wasser in kleinen, braunvioletten, meist zu Büschelchen vereinten Nadeln, die sich ab 290 ° ohne zu schmelzen zersetzen.

Chlor-isatine

(aus den entsprechenden Diazoniumsalzen)

Wie bei den Synthesen der Oxy-isatine mehrmals erwähnt, fand ich auf der Suche nach einem geeigneten Milieu für die thermische Zersetzung der Isatin-diazoniumsalze eine einfache Methode um Chlor-isatine herzustellen. Jedesmal, wenn eine wässrige Lösung oder Suspension eines Isatin-diazoniumsulfates oder -chlorides in eine siedendheisse, salzsaure, wässrige Lösung von Kupfer(II)-sulfat gegossen wurde, konnten leicht und in sehr guter Ausbeute die entsprechenden, kernchlorierten Isatine erhalten werden.

Es ist zwar bekannt, dass gewisse Diazoniumsalze beim Erwärmen in überschüssiger Salzsäure, neben dem Phenol, in wechselnder, meistens kleiner Ausbeute das entsprechende Chlorderivat liefern [44]). Ein typisches Beispiel fand *W. Marckwald*[45]) : er erhielt bei der Diazotierung von 2-Amino-pyridin in konzentrierter Salzsäure direkt das 2-Chlor-pyridin. Will man jedoch Isatin-diazoniumchloride in Chlor-isatine überführen, so ist die gleichzeitige Anwesenheit von Kupfersulfat und Salzsäure notwendig; denn die Zersetzung der Isatin-diazoniumchloride führte, sowohl in konzentrierter Salzsäure ohne Kupfersulfat, als auch in schwefelsaurer Kupfersulfatlösung, nur zu braunen, undefinierbaren Produkten.

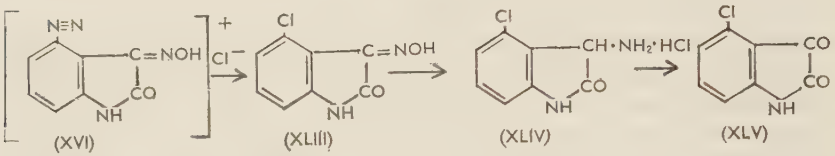
Zunächst bin ich so vorgegangen, dass ich die entsprechenden Diazoniumsalze herstellte, isolierte und sie hierauf in einer salzsauren Kupfersulfatlösung umsetzte. Die Darstellung der einzelnen Derivate ist in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Zuletzt wurde noch versucht, ob die Einführung des Chlors mit ebenso günstigen Resultaten verlaufen würde, wenn man das entsprechende Amino-isatin in üblicher Weise mit salpetriger Säure diazotieren und die erhaltene Diazoniumsalzlösung direkt in einer salzsauren Kupfersulfatlösung zur Reaktion bringen würde. Dieses vereinfachte Verfahren wurde mit dem 7-Amino-isatin ausgeführt und das 7-Chlor-isatin rein und in gleicher Ausbeute erhalten, wie aus dem isolierten Diazoniumsalz.

4-Chlor-isatin

Zu einer ständig siedenden, wässrigen Kupfersulfatlösung, die soviel konzentrierte Salzsäure enthielt, dass die Lösung anfänglich ca. 2,5 n war, liess ich in Wasser gelöstes Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) (XVI) tropfen. Das fast reine 4-Chlor-isatoxim (XLIII) fiel schon in der Wärme in quantitativer Ausbeute aus. Das Oxim wurde in der üblichen Weise mit

Zinn und Salzsäure zum 3-Amino-4-chlor-oxindol-chlorhydrat (XLIV) reduziert. Die Oxydation des Letztern gab dann leicht das 4-Chlor-isatin (XLV).



(XVI) (XLIII) (XLIV) (XLV)

Das 4-Chlor-isatin ist nach Literatur bis jetzt auf zwei verschiedenen Wegen erhalten worden. Einmal liefert nach einer Patentvorschrift der *Firma Kalle & Co. AG.* in Biebrich a/Rh.[46]) die Oxydation von 4,4'-Dichlor-indigo, dessen Konstitution durch die Art der Darstellung gesichert ist, mit Chromsäureanhydrid 4-Chlor-isatin. Durch Umfällen aus verdünnter Natronlauge gereinigt, besitzt dieses 4-Chlor-isatin einen Schmelzpunkt von 254 °.

Ferner stellte *T. Sandmeyer*[47]) durch Kondensation von m-Chlor-anilin mit Chloralhydrat und Hydroxylamin und nachfolgendem Ringschluss das Gemisch von 4- und 6-Chlor-isatin her. Den Herren *A. E. Senear, H. Sargent, J. F. Mead* und *J. B. Koepfli*[48]) gelang die Trennung der beiden Isomeren mit Hilfe der fraktionierten Fällung mit Salzsäure aus einer alkalischen Lösung. Sie geben für das aus Eisessig kristallisierte 4-Chlor-isatin einen Schmelzpunkt von 256,5 — 258 ° (korr.) an. Das von mir auf diesem Weg hergestellte, durch Chromatographie gereinigte und aus Eisessig kristallisierte 4-Chlor-isatin zeigt einen Schmelzpunkt von 259—260° (korr.).

Das aus dem Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) über das 4-Chlor-isatoxim synthetisierte 4-Chlor-isatin schmilzt, aus Eisessig kristallisiert, ebenfalls bei 259 — 260 ° (korr.), nicht korr. 254 — 255 °.

5-Chlor-isatin

Das 5-Chlor-isatin konnte leicht erhalten werden, wenn man eine wässrige Lösung des Seite 19 beschriebenen Isatin-diazoniumchlorids-(5) (XXIII) zu einer siedenden Lösung von 10 Mol Kupfersulfat pro Mol Diazoniumsalz in 8 — 9 %iger Salzsäure fliessen liess. Das 5-Chlor-isatin schied sich schon in der Wärme in Form kurzer, oranger Nädelchen in 89 %iger Ausbeute ab. Um ein absolut reines Produkt zu erhalten, wurde das rohe 5-Chlor-isatin in Pyridin mit Hydroxylaminchlorhydrat in das schon von *E. Schunck* und *L. Marchlewski*[49]) durch Erwärmen von 5-Chlor-isatin mit Hydroxylaminchlorhydrat und Natriumcarbonat in Aetha-

nol hergestellte Oxim übergeführt, Letzteres in bekannter Weise mit Zinn und Salzsäure reduziert und das entstandene 3-Amino-5-chlor-oxindol-chlorhydrat mit Eisen(III)-chlorid zum 5-Chlor-isatin oxydiert. (Formulierung ähnlich wie für 4-Chlor-isatin, vergl. Seite 28).

In der Literatur sind für das 5-Chlor-isatin bis heute drei verschiedene Synthesen angeführt.

Zum erstenmal erhielt es wohl *O. L. Erdmann*[50]), indem er Isatin chlorierte. Nach der gleichen Methode wurde das 5-Chlor-isatin in neuerer Zeit von *E. R. Buchmann, H. Sargent, T. C. Myers* und *J. A. Seneker*[51]) hergestellt. Ihr Produkt schmilzt bei 252,5 — 254,5 ° (korr.).

Ferner wurde das 5-Chlor-isatin von *G. Heller*[52]) bei der Reduktion des 5-Chlor-2-nitro-mandelsäurenitrils mit Zinkstaub in 75 %iger Essigsäure neben einem dunkeln Oel erhalten. Der Autor gibt für das aus Aethanol kristallisierte 5-Chlor-isatin einen Schmelzpunkt von 246 — 248 ° an.

Endlich gewannen *A. Wahl* und *G. Féricéan*[53]) das 5-Chlor-isatin nach der *Sandmeyer*'schen Isatinsynthese. Sie kondensierten p-Chlor-anilin mit Chloralhydrat und Hydroxylaminchlorhydrat und schlossen durch Erwärmen des entstandenen Isonitroso-acetyl-p-chlor-anilin in konzentrierter Schwefelsäure den Ring. Wie die Autoren angeben schmilzt ihr 5-Chlor-isatin nach der Kristallisation aus Aethanol gegen 242 °.

Das 5-Chlor-isatin, welches ich aus dem Isatin-diazoniumchlorid-(5) erhielt, über das Oxim, 3-Amino-5-chlor-oxindol und nachher durch Chromatographie reinigte, zeigt, aus Aethanol kristallisiert, einen Schmelzpunkt von 251 — 253 ° (korr.), nicht korr. 246 — 248 °.

7-Chlor-isatin

Liess ich eine Suspension des Seite 21 beschriebenen Isatin-diazoniumchlorids-(7) (XXVIII) zu einer siedenden Kupfersulfatlösung fliessen, die 2,8 Mol Salzsäure pro Liter enthielt, so fiel schon in der Wärme aus dem Reaktionsgemisch in 86 %iger Ausbeute fast reines, orangerotes 7-Chlor-isatin aus. Zur Reinigung wurde das rohe 7-Chlor-isatin in Pyridin oximiert, das entstandene 7-Chlor-isatoxim mit Zinn und Salzsäure reduziert und das 3-Amino-7-chlor-oxindol-chlorhydrat mit Eisen(III)-chlorid zum 7-Chlor-isatin (XLVI) oxydiert, welches, wie im prakt. Teil näher beschrieben, gereinigt und aus Aethanol oder Essigester-Petroläther kristallisiert bei 188 — 190 ° schmilzt. (Formulierung ähnlich wie für 4-Chlor-isatin, vergl. Seite 28).

Nach der Literatur wurde bis jetzt das 7-Chlor-isatin ausschliesslich nach der *Sandmeyer*'schen Isatinsynthese hergestellt. Zum erstenmal erhielt es *T. Sandmeyer*[17]), indem er o-Chlor-anilin mit Chloralhydrat und

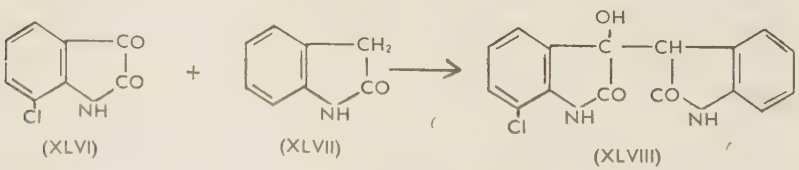
Hydroxylamin-chlorhydrat zum Isonitroso-acet-o-chlor-anilid kondensierte und Letzteres in Schwefelsäure in das 7-Chlor-isatin überführte. Für das braunrote Rohprodukt gibt der Autor einen Schmelzpunkt von 175 ° an.

Ebenfalls nach der *Sandmeyer*'schen Methode stellten es *A. Wahl* und *G. Féricéan*[54]) her. Für das aus Aethanol kristallisierte 7-Chlor-isatin geben sie einen Schmelzpunkt von «gegen 248 °» an.

Des Weitern wurde das 7-Chlor-isatin von *E. R. Buchmann, H. Sargent, T. C. Myers* und *J. A. Seneker*[55]) nach der *Sandmeyer*'schen Methode synthetisiert. Diese Autoren führen aber keinen Schmelzpunkt an.

Da die Angaben über den Schmelzpunkt des 7-Chlor-isatins stark voneinander abweichen, synthetisierte ich diesen Körper ebenfalls nach der *Sandmeyer*'schen Methode, indem ich die Vorschrift von *E. R. Buchmann, H. Sargent, T. C. Myers* und *J. A. Seneker* (loc. cit.) einhielt. Das Rohprodukt wurde folgendermassen gereinigt: die braunrote Substanz wurde in Aceton gelöst, durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert, mit Aceton-Methanol eluiert, das Filtrat im Vakuum bei Zimmertemperatur zur Trockenen eingedampft und das entstandene Gemisch von 7-Chlor-isatin und 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol (vergl. unten) in verdünnter Natronlauge gelöst, gelinde erwärmt, mit Tierkohle behandelt, abfiltriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Dabei schied sich das 7-Chlor-isatin als orange-roter Körper ab. Dieses aus Aethanol oder Essigester-Petroläther kristallisierte, reine 7-Chlor-isatin schmilzt nun ebenfalls bei 188 bis 190 °. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus Isatin-diazoniumchlorid-(7) erhaltenen 7-Chlor-isatin liegt unverändert bei 188 — 190 °, sodass sich der Schmelzpunkt des reinen 7-Chlor-isatins mit Sicherheit bei 188 bis 190 ° befindet.

A. Wahl und *G. Féricéan*[56]) brachten 7-Chlor-isatin in Aethanol unter Einwirkung von Piperidin mit Oxindol (XLVII) zur Reaktion und erhielten dabei das 7-Chlor-isatan (XLVIII),

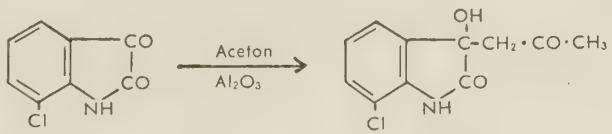


(XLVI) (XLVII) (XLVIII)

für welches sie einen Schmelzpunkt von 182 ° angeben. Bei der Wiederholung dieses Versuches mit reinem 7-Chlor-isatin fand ich ein 7 Chlorisatan, welches, aus Aethanol kristallisiert, sich ab 220 ° rot färbt und bei 236 ° unter Zersetzung schmilzt. Die Vermutung liegt nun nahe, dass es sich in der Publikation von *A. Wahl* und *G. Féricéan* um eine Verwechslung der Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte von 7-Chlor-isatin und 7-Chlorisatan handelt.

3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol (XLIX).

Wurde eine acetonische Lösung von 7-Chlor-isatin durch eine sehr kompakte Aluminiumoxydsäule filtriert, mit Aceton-Methanol eluiert und das hellgelbe Filtrat im Vakuum bei Zimmertemperatur zur Trockene eingedampft, blieb ein gelbes, zähflüssiges Oel zurück, das nach kurzer Zeit fest wurde. Neben der gelblichen Hauptmasse fanden sich gut ausgebildete, orange-rote Kristalle, die durch den Schmelzpunkt als 7-Chlor-isatin identifiziert werden konnten. Zur Reinigung wurde das gelbliche Rohprodukt zuerst aus Essigester und dann aus Essigester-Petroläther kristallisiert. Aus diesem Gemisch schied sich das Produkt in farblosen, glasklaren Würfelchen ab. Es schmilzt bei 181 — 183 ° unter Zersetzung. Die Totalanalyse ergab die Bruttoformel $C_{11}H_{10}O_3NCl$. Die Differenz zwischen dieser Formel und derjenigen des 7-Chlor-isatins beträgt C_3H_6O: dies ist die Bruttoformel von Aceton. Somit muss in das Molekül von 7-Chlor-isatin Aceton eingetreten sein. Da das Produkt farblos ist, muss die Ketogruppe in 3-Stellung, die für die Farbe des Isatins verantwortlich ist, verändert worden sein. Wurde das weisse Produkt in 2n Natronlauge aufgenommen, die Lösung gelinde erwärmt und mit Salzsäure angesäuert, so erhielt ich reines 7-Chlor-isatin vom Schmelzpunkt 188 — 190 ° zurück. Dieses Verhalten zeigt, dass das Aceton ohne Veränderung des Isatingrundgerüstes angelagert wurde. Zu Additionsreaktionen aber ist im Isatinmolekül im Allgemeinen nur die Carbonylgruppe in 3-Stellung befähigt. Demzufolge muss sich das Aceton mit einem seiner aktiven Wasserstoffe zwangsläufig an die Doppelbindung dieser Carbonylgruppe angelagert und auf diese Weise das 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol gebildet haben:



(XLVI) (XLIX)

Ein ähnlicher Fall ist bereits in der Literatur beschrieben. Fanden doch *F. Braude* und *H. G. Lindwall*[32]), dass sich Aceton in Gegenwart von organischen Basen, z. B. Diäthylamin, an Isatin unter Bildung von 3-Acetonyl-3-oxy-oxindol anlagert.

Wurde das 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol in 2 n Salzsäure einige Zeit zum Sieden erhitzt, so schied sich schon in der Wärme ein oranger Körper in kurzen Nädelchen aus. Er schmolz bei 185 — 187 °. Es handelt sich hier vermutlich um das nicht näher untersuchte 3-Acetonyliden-3-oxy-oxindol, denn *F. Braude* und *H. G. Lindwall* (loc. cit.) stellten beim 3-Acetonyl-

3-oxy-oxindol fest, dass es beim Erhitzen in Salzsäure unter Wasserabspaltung in das 3-Acetonyliden-oxindol übergeht.

Die Bildung von Acetonylverbindungen aus den entsprechenden Isatinen mit Aceton unter dem katalytischen Einfluss von aktivem Aluminiumoxyd konnte ich zunächst nur bei 7-Chlor- und 7-Methoxy-isatin beobachten. Das Interessante dabei ist, dass diese beiden Isatinderivate, die relativ leicht Aceton anzulagern vermögen, eine grössere Aktivität als Isatin selbst aufweisen (vergl. Tab. I), währenddem beim inaktiven 5,6-Dioxyisatin trotz 10 tägigem Behandeln seiner acetonischen Lösung mit Aluminiumoxyd keine Acetonylverbindung nachgewiesen werden konnte. Daraus einen Schluss zu ziehen, wäre noch verfrüht, doch ist die Möglichkeit, dass eine gewisse Parallele zwischen der Anlagerungsfähigkeit von Aceton an die Doppelbindung der Carbonylgruppe in 3-Stellung und der Dehydrasewirkung vorhanden ist, keinenfalls von der Hand zu weisen.

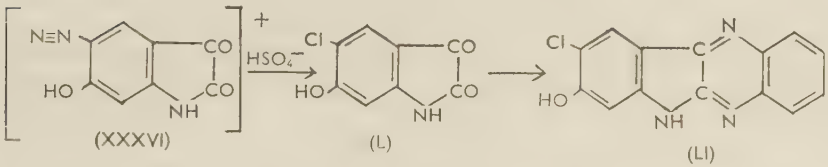
Wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, zeigen ebenfalls 5-, 6- und 7-Carboxyisatin eine grössere Aktivität als Isatin. Ihre Dehydrasewirkung liegt ungefähr in der Grössenordnung von 7-Chlor- und 7-Methoxy-isatin. Sie sollten deshalb mit derselben Leichtigkeit, wie die Letztern, Additionsverbindungen mit Aceton eingehen. Tatsächlich konnte in Vorversuchen nach 24 stündigem Behandeln der acetonischen Lösungen 5-, 6- und 7-Carboxyisatin mit aktivem Aluminiumoxyd ihre Acetonylverbindungen isoliert werden.

Wie *E. Giovannini* und *P. Portmann*[57]) eindeutig bewiesen haben, entsteht beim Ringschluss der Isonitroso-acetyl-m-amino-benzoesäure nicht wie *H. Waldmann*[58]) annahm das 6-Carboxy-isatin, sondern ein Gemisch von 4- und 6-Carboxy-isatin. Falls nun wirklich eine Parallele zwischen Dehydrasewirkung und Anlagerungsfähigkeit von Aceton herrscht, könnte man sich dies zur Trennung des Gemisches von 4- und 6-Carboxy-isatin zu Nutzen machen. Das 4-Carboxy-isatin, welches bis jetzt die stärkste Dehydrasewirkung zeigt, sollte auch mit Aceton rascher reagieren, als das 10 mal inaktivere 6-Carboxy-isatin. Tatsächlich ist dies, wie Vorversuche zeigten, auch der Fall. Schüttelte ich eine acetonische Lösung des *Waldmann*'schen Gemisches von 4- und 6-Carboxy-isatin während 15 Minuten mit aktivem Aluminiumoxyd, so konnte das 3-Acetonyl-3-oxy-4-carboxy-oxindol isoliert werden. Dass sich das Aceton an das 4- und nicht an das 6-Carboxy-isatin angelagert hat, liess sich durch folgenden Versuch beweisen: reines 6-Carboxy-isatin, hergestellt aus dem wohldefinierten 6-Carboxy-oxindol, wurde in Aceton gelöst und unter den genau gleichen Bedingungen wie das Gemisch der beiden Säuren während 15 Minuten mit Aluminiumoxyd behandelt. Doch konnte das 6-Carboxy-isatin unverändert zurückgewonnen werden. Es hatte sich in dieser kurzen Zeit praktisch noch kein 3-Acetonyl-3-oxy-6-carboxy-oxindol gebildet. Somit ist es möglich das Gemisch von 4- und 6-Carboxy-isatin über das sich

leicht bildende 3-Acetonyl-3-oxy-4-carboxy-oxindol in eleganter Weise zu trennen und, da die Acetonylverbindungen in Alkalien wieder in Isatin übergehen, besitzt man die Möglichkeit ein reines 4-Carboxy-isatin auf einfachem Wege zu erhalten.

Versuche in dieser Richtung werden in einer andern Arbeit weitergeführt.

5-Chlor-6-oxy-isatin



(XXXVI) (L) (LI)

Das 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) liess sich in einer siedenden, wässrigen Kupfersulfat-lösung, deren Salzsäuregehalt anfangs ca. 6 % betrug, mit 85 % iger Ausbeute in das bisher unbekannte 5-Chlor-6-oxy-isatin (L) überführen. Nach chromatographischer Reinigung und Kristallisation aus verdünntem Aethanol schmilzt das orange Produkt, wenn rasch erhitzt, bei 284 — 286 ° unter Zersetzung.

Das 5-Chlor-6-oxy-isatin wurde in Pyridin mit Hydroxylaminchlorhydrat oximiert. Das 5-Chlor-6-oxy-isatoxim kristallisiert aus heissem Wasser in langen, gelben Nädelchen und zersetzt sich ab 235 °.

In Analogie zur Vorschrift von *L. Marchlewski* und *L. G. Radcliffe*[59]), die aus Isatin mit alkyliertem o-Phenylendiamin-chlorhydrat und Natriumacetat N-alkylierte Indophenazine herstellten, wurde das 5-Clor-6-oxy-isatin mit o-Phenylendiamin-chlorhydrat und Natriumacetat zum 8-Oxy-9-chlor-indophenazin (LI) kondensiert. Es scheidet sich aus heissem Eisessig in gut ausgebildeten, zitronengelben Nädelchen ab. Das frisch aus Eisessig kristallisierte Produkt besitzt die interessante Eigenschaft, beim Behandeln mit Wasser 1 Mol Kristallwasser aufzunehmen und sich dabei leuchtend rot zu färben. Das reine 8-Oxy-9-chlor-indophenazin schmilzt bei 360 — 361 ° (korr.) unter Zersetzung.

Aktivität der hergestellten Isatine als Aminosäuredehydrasen

Wie in der Einleitung kurz bemerkt wurde, kann nach *W. Langenbeck* die Dehydrasewirkung der Isatine durch die Entfärbungszeit von Methylenblau bestimmt werden. Bei diesen Messungen hielt ich mich genau an seine Angaben. Die beiden Messreihen wurden mit 10^{-4} Mol und $2 \cdot 10^{-5}$ Mol des entsprechenden Isatins in 5 ccm Pyridin bei 40 ° ausgeführt.

Messmethode:

In einem 25 ccm Masskölbchen wurdeu $5 \cdot 10^{-4}$, bzw. 10^{-4} Mol Isatin, resp. Isatinderivat eingewogen und mit Pyridin bis zur Marke aufgefüllt. Ich pipettierte jeweils 5 ccm der Lösung heraus und gab sie in ein grösseres Reagensglas, in welches seitlich oben als Einleitungsrohr eine bis auf den Boden reichende Kapillare und als Ableitung ein Glasrohr eingeschmolzen waren. Die obere Oeffnung des Reaktionsgefässes konnte mit einem Gummistopfen, die Ansatzrohre durch angeschmolzene Schliffhahnen luftdicht verschlossen werden. Nach Einpipettieren der 5 ccm Isatinlösung wurde der Apparat zum Temperaturausgleich in einen Thermostaten von 40 ° gestellt und dann 2 Minuten lang Wasserstoff durchgeleitet, der mit Kaliumpermanganat, Pyrogallol und konzentrierter Schwefelsäure gereinigt und getrocknet worden war. Hierauf wurden 2 ccm einer wässrigen Lösung, die auf 100 ccm 2 g Alanin, 0,3737 g Methylenblau und 10 ccm Eisessig enthielt, einpipettiert. Während der Zugabe der Methylenblau-Alanin-Standard-Lösung wurde der Wasserstoffstrom aufrecht erhalten und erst eine halbe Minute nachher durch Aufsetzen des Gummistopfens und schliessen der Hahnen unterbrochen. Als Anfangszeit galt der Moment, bei dem die Hälfte der Methylenblaulösung hinzugegeben war, als Endzeit, das Verschwinden jeder blaugrünen Nuance.

Die Messungen führte ich mit sorgfältig gereinigten, isomerenfreien Verbindungen durch. Auch die benötigten Reagentien wurden mit Sorgfalt gereinigt (siehe prakt. Teil).

Diskussion der Resultate:

Vorausgeschickt seien die Entfärbungszeiten von Isatin und 4-Carboxy-isatin: Sie betragen für 10^{-4} Mol Isatin 8,2 Minuten, für $2 \cdot 10^{-5}$ Mol 41,7 Minuten und für $2 \cdot 10^{-5}$ Mol 4-Carboxy-isatin 2 Minuten. Der letzte Wert wurde der Dissertation von *K. Schnyder* entnommen.

Die von mir gemessenen Entfärbungszeiten sind am Schluss des prakt. Teiles angegeben. Aus diesen Resultaten lassen sich folgende Betrachtungen anstellen:

1. Bis jetzt konnte kein Isatinderivat gefunden werden, das eine so grosse Aktivität zeigt, wie das 4-Carboxy-isatin.

2. Obwohl das 4-Oxy-isatin, wie die 4-Carbonsäure, eine saure Funktion aufweist und somit in gewisser Beziehung zu ihr steht, musste ich für diesen Körper eine starke Inaktivierung feststellen, die sich in der achtfachen Verlängerung der Entfärbungszeit gegenüber Isatin zeigt.

3. Aufschlussreich ist es, die Reihen der Oxy-, Methoxy- und Chlorisatine miteinander zu vergleichen:

Ansatz: 10^{-4} Mol Katalysator in 5 ccm Pyridin + 2 ccm der Methylenblau-Analin-Standard-Lösung.

Stellung des Substituenten im Isatin	Entfärbungszeit des in der entspr. Stellung durch den betr. Substituenten substituierten Isatinderivates in Minuten		
	—OH	$-OCH_3$	—Cl
4	72,6	—	113
5	9,3	8,7	7,1
6	126,7*	68,7*	—
7	—	6,7	5,6

* Diese Werte wurden von *E. Giovannini* und *P. Portmann* [Helv. 31, 1371 (1948)] gemessen.

a) 4-Stellung: 4-Oxy-isatin zeigt eine achtmal, 4-Chlor-isatin eine vierzehnmal längere Entfärbungszeit als Isatin. Da die Entfärbungszeiten der 5-, 6- und 7-Methoxy-isatine mit denen der entsprechenden Oxy- und Chlorisatine parallel verlaufen, kann man für das noch nicht gemessene 4-Methoxy-isatin ebenfalls eine starke Inaktivierung vermuten.

b) 5-Stellung: 5-Oxy- und 5-Methoxy-isatin besitzen ungefähr die gleiche Aktivität. Sie entspricht beinahe der des Isatins. 5-Chlor-isatin ist etwas aktiver als Isatin.

c) 6-Stellung: 6-Oxy-isatin zeigt eine fünfzehnmal, 6-Methoxy-isatin eine achtmal längere Entfärbungszeit als Isatin. Da in diesem Fall wiederum die Entfärbungszeiten der 4-, 5- und 7-Chlor-isatine mit denen der entsprechenden Oxy- und Methoxy-isatine parallel verlaufen, ist beim noch nicht gemessenen 6-Chlor-isatin eine starke Inaktivierung zu vermuten.

d) 7-Stellung: 7-Methoxy- und 7-Chlor-isatin besitzen eine etwas grössere Aktivität als Isatin. Da zwischen den Entfärbungszeiten der 4-, 5- und 6-Oxy-isatine und denen der entsprechenden Methoxy- und Chlor-isatine Parallelismus herrscht, kann erwartet werden, dass auch das noch nicht gemessene 7-Oxy-isatin eine kleine Aktivierung gegenüber Isatin erfährt.

Bei den durch Oxy-, Methoxy- und Chlor substituierten Isatinen kann also folgende Gesetzmässigkeit festgestellt werden: diese Substituenten bewirken in 4- und 6-Stellung eine starke Inaktivierung, die bei

in 6-Stellung substituierten Isatinen am grössten ist. In 5- und 7-Stellung rufen hingegen diese Substituenten entweder eine geringe Aktivierung gegenüber Isatin oder eine ungefähr gleich grosse Aktivität, wie das Isatin sie zeigt, hervor. In 7-Stellung durch Oxy-, Methoxy- oder Chlor-substituierte Isatine zeigen eine grössere Aktivität als jene in 5-Stellung substituierten Isatine.

1. Eigenartig ist die ausgesprochene Inaktivität des 5,6-Dioxy-isatins. Seine Entfärbungszeit ist 24 mal länger als die des 5-Oxy-isatins und beinahe doppelt so lang, wie des 6-Oxy-isatins. An Stelle der eigentlich zu erwartenden Aktivierung des 6-Oxy-isatins bewirkt der Eintritt der Oxygruppe in 5-Stellung eine Inaktivierung.

5. Beim 5-Chlor-6-oxy-isatin liegen die Verhältnisse gleich wie beim 5,6-Dioxy-isatin. Das Chlor in 5-Stellung sollte eigentlich eine Aktivierung des 6-Oxy-isatins hervorrufen. Tatsächlich aber bewirkt es eine ausgesprochene Inaktivierung, sodass die Entfärbungszeit doppelt so gross ist, wie die des 6-Oxy-isatins.

6. Die gleiche Regelmässigkeit, d. h. Verstärkung der Inaktivierung, wie sie sich beim 5-Chlor-6-oxy-isatin und beim 5,6-Dioxy-isatin zeigt, kann auch bei 5,6-Dimethyl-isatin, resp. 5- und 6-Methoxy-isatin festgestellt werden. Die Verlängerung der Entfärbungszeiten ist in diesen beiden Fällen jedoch nicht so ausgeprägt. (Vergl. hierzu *E. Giovannini* und *P. Portmann*[60]).

7. Zieht man die von *E. Giovannini* und *P. Portmann* und die von *K. Schnyder* gemessenen Entfärbungszeiten ebenfalls in Betracht (vergl. untenstehende Tab.) und vergleicht den Einfluss der verschiedenen Substituenten in den 4 Stellungen im Isatinkern auf die Entfärbungszeiten, so zeigt sich deutlich, dass sämtliche untersuchten Gruppen die Aktivität des in 5-Stellung substituierten Isatins nicht wesentlich zu beeinflussen vermögen, währenddem die gleichen Substituenten in andern Stellungen grosse Schwankungen in der Dehydrasewirkung hervorzurufen im Stande sind.

Festgehalten aber werden muss die grosse, einzig dastehende Aktivität des 4-Carboxy-isatins.

Substituenten	Entfärbungszeiten in Minuten			
	in 4	in 5	in 6	in 7
— OH	72,6	9,3	126,7*	—
— OCH_3	—	8,7 (42,2)	68,7*	6,7 (33)
— Cl	113	7,1 (42,4)	—	5,6 (33,3)
— NH_2	(∞)**	11,8* (65)*	(∞)***	(52)**
— CH_3	—	11,4* (50)*	18,6* (72)*	—
— NO_2	(∞)**	12,2* (68)*	6,7* (47)*	(42,1)**
— COOH	(2)**	7,4* (31;1)	(21,4)	(34)

* von *E. Giovannini* und *P. Portmann* gemessene Werte

** von *K. Schnyder* gemessene Werte

*** von *W. Langenbeck* gemessener Wert

( ) Die eingeklammerten Entfärbungszeiten gelten für $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Isatin-derivat; alle andern für 10^{-4} Mol Katalysator. Da nicht die absolute Menge, sondern selbstverständlich die Konzentration des Katalysators massgebend ist, sind alle Angaben der Menge an Katalysator auf die in sämtlichen Messungen gleichbleibende Menge Standard-Lösung zu beziehen.

Praktischer Teil*

4-Oxy-isatin

4-Amino-oxindol-chlorhydrat

1-Chlor-2-nitro-benzol-4-sulfonsäure (VIII).

Die 1-Chlor-2-nitro-benzol-4-sulfonsäure wurde nach den Angaben von *Fierz-David*[10]) hergestellt und als Kaliumsalz isoliert.

1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure (IX).

167 g Kaliumsalz der 1-Chlor-2-nitro-benzol-4-sulfonsäure wurden nach den Angaben von *F. Ullmann* und *E. Kuhn*[11]) nitriert. Nach dem Erkalten giesst man das Reaktionsgemisch sehr sorgfältig auf 3,5 kg Eis, saugt das in glänzenden Schüppchen ausgeschiedene Produkt ab, wäscht zuerst mit verdünnter Kaliumchloridlösung, dann mit Eiswasser gut aus und trocknet bei 130 °. Das direkt ausgefallene, getrocknete Kaliumsalz wiegt 145 g. Durch Aussalzen der Mutterlauge mit Kaliumchlorid können weitere 30 g gewonnen werden. Die Gesamtausbeute an reinem, nur Spuren eines Nebenproduktes enthaltenden 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsaurem Kalium beträgt somit 175 g (90 % der Theorie).

1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure (X).

Man löst 60 g Kaliumsalz der 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure in 750 ccm siedendem Wasser, fügt etwas Tierkohle zu und trennt durch Filtration von geringen Mengen eines gelblichen Oeles ab. Zu dieser auf 90 ° erwärmten Lösung giesst man unter energischem Rühren portionenweise 50 ccm konzentrierten Ammoniak (d = 0,91). Dies entspricht 2½ Mol Ammoniak pro Mol 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure. Im Laufe der Reaktion schlägt die Farbe der anfangs schwach gelben Flüssig-

---

* Die Schmelzpunkte wurden in einem mit Schwefelsäure beschickten, langhalsigen Rundkolben bestimmt und sind, wenn nicht anderes vermerkt, unkorrigiert angegeben. Die Produkte, die bis 280 ° nicht schmolzen, wurden im Kupferblock auf ihren Schmelzpunkt untersucht.

Das Aluminiumoxyd wurde jeweils mit konzentrierter Salzsäure behandelt, mit Wasser gut gewaschen und durch 6 — 8 stündiges Glühen aktiviert.

Die Mikroanalysen wurden von *A. Peisker*, mikroanalytisches Laboratorium, Brugg ausgeführt.

keit über gelb-orange nach rot um. Nach 12 stündigem Stehen ist das gewünschte Kaliumsalz der 1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure vollständig auskristallisiert. Das gelbliche Produkt wird abgenutscht, mit verdünnter Kaliumchloridlösung und dann mit wenig Eiswasser gewaschen und bei 120 ° getrocknet. Durch Einengen der Mutterlauge auf dem siedenden Wasserbad kann nochmals eine kleine Menge Kaliumsalz erhalten werden. Die Ausbeute an reinem 1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsaurem Kalium beträgt 47 g (= 84 % der Theorie).

1-Amino-2,6-dinitro-benzol (XI).

156 g Kaliumsalz der 1-Amino-2,6-dinitro-benzol-4-sulfonsäure werden in 1500 ccm 60 %iger Schwefelsäure unter Rückflusskühlung 7—8 Stunden zum Sieden erhitzt. Das gebildete Dinitranilin lässt man während 24 Stunden aus dem dunkelgefärbten Reaktionsgemisch kristallisieren, filtriert ab und wäscht mit Wasser. Das bei 90 ° getrocknete Produkt wiegt 68,5 g. Aus der Mutterlauge können, nach Verdünnen mit Wasser weitere 7 g isoliert werden. Die 75,5 g rohes Dinitranilin werden in heissem Aethanol gelöst, mit Tierkohle behandelt und die Lösung abfiltriert. Aus dem orangen Filtrat kristallisieren 65 g (= 69 % der Theorie) reines 1-Amino-2,6-dinitro-benzol in Form von orangen Plättchen aus (Smp. 137 bis 138 °).

1-Chlor-2,6-dinitro-benzol (XII).

A. Eine Lösung von 9 g 1-Amino-2,6-dinitro-benzol in 45 ccm konzentrierter Schwefelsäure kühlt man in einem Eis-Kochsalz Gemisch auf —5 ° ab. Dazu lässt man unter Rühren 59,2 ccm Schwefelsäure, die pro 1 ccm 0,057 g Natriumnitrit enthält, tropfen. Der Nitritgehalt der Nitrosylschwefelsäure wird durch Titration mit 0,1 n Kaliumpermanganatlösung genau bestimmt. Während der Zugabe soll die Temperatur +5 ° nicht übersteigen. Ist die Temperatur wieder auf —5 ° gesunken, lässt man unter gutem Rühren langsam und vorsichtig 180 ccm 85 %ige Phosphorsäure zufliessen. Diese Operation verläuft unter starker Wärmeentwicklung und man muss für eine wirksame Kühlung sorgen, sodass die Temperatur während der Phosphorsäurezugabe zwischen —2 und +2 ° gehalten werden kann. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man noch 1½ Stunden bei 0 ° weiter. Darauf wird die Mischung in einem dünnen Strahl auf 300 g Eis gegossen. Auf diese Art und Weise erhält man eine klare Diazoniumsalzlösung.

Für die *Sandmeyer*'sche Reaktion löst man 13 g Kupfer(I)-chlorid in 300 ccm konzentrierter Salzsäure, kühlt auf 10 ° ab und giesst die kalte,

nach obiger Vorschrift bereitete Diazoniumsalzlösung unter energischem Rühren dazu. Es tritt augenblicklich eine starke Stickstoffentwicklung ein und hellgelb gefärbtes 2,6-Dinitro-chlor-benzol fällt aus. Nach 15 minütigem Stehen bei 10 ° verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 500 ccm Wasser und lässt das Ganze 10 Stunden bei Zimmertemperatur ruhen. Nach dieser Zeit wird das abgeschiedene Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute an rohen 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol mit dem Schmelzpunkt 86 — 88 ° (Lit.: 87 — 87,5 °) beträgt 7,6 g (= 76 % der Theorie).

B. 18 g reines, aus Aethanol kristallisiertes 1-Amino-2,6-dinitro-benzol werden in 80 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst und auf —5 ° abgekühlt. Dazu lässt man innert 5 Minuten eine Lösung von 8 g Natriumnitrit in 40 ccm konzentrierter Schwefelsäure tropfen. Die Mischung kühlt man wiederum auf —5 ° ab und lässt vorsichtig 120 ccm Eisessig in der Weise zufliessen, dass die Temperatur innerhalb von —5 bis +5 ° bleibt. Zum Schluss rührt man noch eine Stunde bei 0 ° weiter. Nach dieser Zeit ist die Diazotierung vollständig.

Diese Diazoniumsalzlösung giesst man allmählich in eine auf 5 ° abgekühlte Lösung von 40 g Kupfer(I)-chlorid in 400 ccm konzentrierter Salzsäure. Es setzt sofort eine intensive Stickstoffentwicklung ein und das 2,6-Dinitro-chlor-benzol scheidet sich als schwach gelb gefärbte Masse ab. Hat die Reaktion nachgelassen, verdünnt man das Gemisch mit 200 ccm Wasser. Nach 10 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 50 ° getrocknet. Direkt ausgefallen sind 16,5 g. Durch Extraktion der Mutterlauge mit Aether können weitere 1,5 g gewonnen werden, sodass man total 18 g (= 90 % der Theorie) rohes, für die nächste Operation aber genügend reines 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol erhält. Das Rohprodukt schmilzt bei 85 — 87 °, aus Methanol kristallisiert, bei 88 ° (Lit.: 88 °).

2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure (XIV).

Das 1-Chlor-2,6-dinitro-benzol wurde nach den Angaben von *W. Borsche* und *D. Rantscheff*[16]) in 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure übergeführt.

4-Amino-oxindol-chlorhydrat (XV).

Zu einer mit 7 ccm Aethanol angefeuchteten Mischung von 5,6 g 2,6-Dinitro-phenyl-essigsäure und 15,4 g Zinn fügt man 37 ccm konzentrierte Salzsäure in kleinen Portionen, sodass die Reaktion durch die frei werdende Wärme von selbst in Gang gehalten wird. Ist alle Salzsäure zugegeben und die Reaktion zum Stillstand gekommen, erwärmt man auf dem Wasserbad, bis alles Zinn gelöst ist, verdünnt darauf mit heissem

Wasser und leitet in die noch warme, farblose Lösung Schwefelwasserstoff ein, bis kein weiterer Niederschlag mehr entsteht. Die Lösung wird abfiltriert und das Zinnsulfid mit siedendheissem Wasser mehrere Male gründlich ausgewaschen. Das Filtrat engt man im Vakuum ein, bis das Reaktionsprodukt in langen, farblosen Nadeln auszukristallisieren beginnt. Nach mehrstündigem Stehen in der Kälte saugt man das 4-Amino-oxindol-chlorhydrat ab, wäscht mit Aether-Alkohol und trocknet das reine Produkt im Vakuumexsiccator. Die Ausbeute beträgt 4,2 g (= 92 % der Theorie). Wie *K. Schnyder*[3]) angibt, kann die freie Base ohne Schwierigkeiten erhalten werden, indem man die wässrige Lösung des Chlorhydrates mit der berechneten Menge Borax versetzt.

Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) (XVI).

10,1 g feingepulvertes 4-Amino-oxindol-chlorhydrat werden in 37 ccm auf 50 ° erwärmtem Wasser aufgenommen und allmählich unter gutem Rühren zu einem auf 0 ° abgekühlten Gemisch von 215 ccm Aethanol, 44 ccm konzentrierter Salzsäure und 27 ccm Amylnitrit getropft. Die Reaktionslösung färbt sich augenblicklich rot und schon nach kurzer Zeit fällt das Diazoniumsalz sehr rasch in Form von rotbraunen Nädelchen aus. Ist alles 4-Amino-oxindol-chlorhydrat zugegeben, lässt man das Gemisch 4 Stunden bei 0 ° stehen, filtriert ab, wäscht mit Alkohol-Aether und saugt das Isatoxim-diazoniumchlorid-(4) an der Wasserstrahlpumpe trocken. Die Ausbeute beträgt 11,2 g (= 91 % der Theorie). Dieses Diazoniumsalz explodiert beim Erwärmen auf einem Spachtel ziemlich heftig und ist sehr lichtempfindlich.

Isatoxim-diazoniumsulfat-(4) (XVI).

Man lässt eine feine Suspension von 2 g 4-Amino-oxindol- chlorhydrat in 6 ccm auf 60 ° erwärmtem Wasser unter energischem Rühren zu einem auf 0 ° abgekühlten Gemisch von 40 ccm Aethanol, 3 ccm konzentrierter Schwefelsäure, 6 ccm Wasser und 6 ccm Amylnitrit tropfen. Die Zugabe soll so geregelt werden, dass die Temperatur 10 ° nicht übersteigt. Das Diazoniumsalz kristallisiert sofort in orange-braunen Stäbchen aus. Das Reaktionsgemisch wird noch 3 Stunden unter Eiswasserkühlung gerührt, filtriert dann vom Diazoniumsulfat ab, wäscht mit Alkohol-Aether und saugt an der Wasserstrahlpumpe trocken. Die Ausbeute beläuft sich auf 2,85 g (= 92 % der Theorie). Das Isatoxim-diazoniumsulfat-(4) ist wie das Chlorid ziemlich explosiv und färbt sich unter Einwirkung von Licht violett-braun.

A. Herstellung des 4-Amino-isatins (XX) durch Oxydation des 4-Amino-oxindols mit Selendioxyd.

Zu einer Lösung von 1 g 4-Amino-oxindol in 45 ccm heissem Wasser gibt man 0,66 g in 5 ccm Wasser gelöstes Selendioxyd. Das Reaktionsgemisch wird während 7 Minuten zum Sieden erwärmt. Sobald das Oxydationsmittel zugegeben ist, färbt sich das Reaktionsgemisch rot und ein rotbrauner, amorpher Niederschlag fällt aus. Ist die Oxydation beendet, kühlt man rasch auf 70 °, trennt das selenhaltige Nebenprodukt durch Filtration ab und wäscht mit wenig warmem Wasser gut aus. Getrocknet wiegt dieser Rückstand 1,1 g. Das prächtig rote Filtrat wird im Vakuum auf ca. 20 ccm eingedampft und dann erkalten gelassen. Nach 12 stündigem Stehen saugt man das in roten Nädelchen auskristallisierte 4-Amino-isatin ab, wäscht mit wenig kaltem Wasser und trocknet im Vakuumexsiccator. Das Rohprodukt wiegt 0,19 g und schmilzt unter Zersetzung bei 252 °. Aus der Mutterlauge können durch Extraktion mit Essigester nochmals 0,05 g 4-Amino-isatin gewonnen werden. Die Gesamtausbeute an fast reinem 4-Amino-isatin beträgt 0,24 g (= 20 % der Theorie). Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in Aceton und filtriert durch eine Aluminiumoxydsäule. Da das 4-Amino-isatin vom Absorbtionsmittel nur wenig zurückgehalten wird, kann es leicht mit Aceton vollständig ausgewaschen werden. Die geringen, braunen Verunreinigungen hingegen werden stark adsorbiert und damit abgetrennt. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert. Das reine, aus Wasser in feinen, roten Nädelchen kristallisierende 4-Amino-isatin schmilzt bei 254 bis 255 ° unter Zersetzung (*K. Schnyder:* 255 — 257 °).

4,030 mg bei 120 ° getrockneter Substanz gaben 0,626 ccm N_2 (21 °; 726 mm).

$C_8H_6O_2N_2$ (162,1) Ber. N 17,3 %
Gef. N 17,2 %

B. Herstellung des 4-Amino-isatins (XX) durch Oxydation des 4-Amino-oxindol-chlorhydrates mit Sauerstoff.

In einem Erlenmeyerkolben werden 0,5 g 4-Amino-oxindol-chlorhydrat und 1,5 g Borax in 120 ccm warmem Wasser gelöst. Diese Lösung besitzt bei 35 ° einen pH von 8,65. Man bringt das Reaktionsgefäss in ein siedendes Wasserbad und leitet aus einem Gasometer einen mässigen Strom reinen Sauerstoff durch. Schon nach kurzer Zeit färbt sich die anfangs nur

schwach gelbliche Lösung tiefrot. Nach 7 Stunden wird die Oxydation unterbrochen. Der pH der 35 ° warmen Lösung ist auf 8,15 gesunken. Das Reaktionsgemisch wird mit verdünnter Schwefelsäure bis pH 3 angesäuert, das braune Nebenprodukt, welches sich bei der Säurezugabe ausscheidet, wird bei ca. 40 — 50 ° abgetrennt und das prächtig rote, klare Filtrat erkalten gelassen. Nach 2-tägigem Stehen saugt man das in kleinen, roten Nädelchen auskristallisierte, fast reine 4-Amino-isatin ab, wäscht mit wenig kaltem Wasser und trocknet im Vakuumexsiccator. Direkt ausgefallen sind 0,13 g 4-Amino-isatin, welches bei 252 ° unter Zersetzung schmilzt. Die Mutterlauge wird mehrmals mit Essigester ausgezogen. Um das noch unveränderte 4-Amino-oxindol abzutrennen, schüttelt man die Essigesterlösung, die vorher auf ca. 150 ccm eingeengt wird, im Scheidetrichter 2 mal rasch mit wenig 1 n Natronlauge durch. Dabei geht hauptsächlich das 4-Amino-isatin in die Natronlauge. Das 4-Amino-oxindol bleibt zum grössten Teil im Essigester zurück. Die dunkelrote, alkalische Lösung säuert man mit verdünnter Schwefelsäure bis pH 3 an und extrahiert wiederum mit Essigester. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 0,08 g 4-Amino-isatin zurück. Zur Reinigung löst man die 0,21 g rohes 4-Amino-isatin in Aceton und filtriert die orange Lösung durch eine kurze Aluminiumoxydsäule, eluiert mit Aceton und destilliert das Lösungsmittel ab. Zurück bleiben 0,19 g (= 40 % der Theorie) reines 4-Amino-isatin, welches nach der Kristallisation aus Wasser bei 254 — 255 ° unter Zersetzung schmilzt (*K. Schnyder:* 255 — 257 °).

3,628 mg bei 120 ° getrockneter Substanz gaben 7,908 mg CO_2 und 1,245 mg H_2O

3,058 mg bei 120 ° getrockneter Substanz gaben 0,480 ccm N_2 (21 °, 726 mm)

4,069 mg Substanz gaben nach 4 stündigem Erhitzen auf 120 ° 0,441 mg H_2O

$C_8H_6O_2N_2$ (162,1)	Ber. C 59,3	H 3,7	N 17,3 %
	Gef. C 59,5	H 3,8	N 17,4 %
$C_8H_6O_2N_2 \cdot H_2O$ (180,1)	Ber. H_2O 10,0 %		
	Gef. H_2O 10,8 %		

4-Oxy-isatin

Isatin-diazoniumchlorid-(4) (XXI).

0,5 g reinstes 4-Amino-isatin werden in 10 ccm heissem Aethanol gelöst und 2,5 ccm konzentrierte Salzsäure zugegeben. Dieses Gemisch wird rasch und unter energischem Rühren auf 0 ° abgekühlt, sodass eine feine Suspension des 4-Amino-isatin-chlorhydrates entsteht. Dazu fügt man in einem Guss 2 ccm Amylnitrit. Das Gemisch wird während 3 Stunden bei 0 ° gründlich durchgerührt. Nach einiger Zeit beginnt das Diazoniumsalz in feinen, gelben Nädelchen auszukristallisieren, währenddem das rote Chlorhydrat allmählich in Lösung geht. Nach 3 Stunden ist die Diazotierung beendet. Man fällt das in Lösung gebliebene Diazoniumsalz mit 15 ccm Aether aus, kühlt auf —5 ° ab, filtriert, wäscht das gelbe Isatin-diazoniumchlorid-(4) mit Alkohol-Aether und saugt an der Wasserstrahlpumpe trocken. Die Ausbeute beträgt 0,55 g (= 95 % der Theorie). Das reine Diazoniumsalz färbt sich unter dem Einfluss des Lichtes braun.

4-Oxy-isatin (XIX).

0,55 g Isatin-diazoniumchlorid-(4) werden in 10 ccm 4 n Schwefelsäure gelöst und rasch zum Sieden erhitzt. Es setzt sofort eine sehr intensive Stickstoffentwicklung ein und die Farbe der Lösung schlägt von orange nach rot um. Nach 3 — 4 Minuten ist die Reaktion beendet. Man trennt von geringen Mengen eines braunschwarzen Nebenproduktes ab und lässt die Reaktionslösung erkalten. Das fast reine 4-Oxy-isatin scheidet sich in kleinen, orangen Kriställchen ab. Das Produkt wird abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 100 ° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,35 g (= 83 % der Theorie). Zur Reinigung wird das Rohprodukt in Aceton gelöst, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das gelbe Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Zur Kristallisation werden 0,13 g des Rückstandes in 20 ccm heissem Wasser gelöst und einige Tropfen verdünnte Schwefelsäure zugefügt. Aus dieser rotorangen Lösung scheidet sich das 4-Oxy-isatin entweder rasch in 8 — 10 mm langen, äusserst feinen, orangen Nadeln (Analyse I), oder langsam in kleinen, orangen, meist zu Kreuzchen oder Sternchen angeordneten Prismen (Analyse II) ab. Das reine, bei 100 ° getrocknete 4-Oxy-isatin zersetzt sich ab ca. 260 ° ohne zu schmelzen. Es ist in Natriumhydrogencarbonat mit rotoranger Farbe löslich. Ferner löst es sich in heissem Wasser, Aceton, Alkoholen, Essigester, Eisessig und Pyridin. Die Indopheninreaktion zeigt eine prächtig blaue Farbe.

I. 4,066 mg Substanz gaben 8,746 mg CO_2 und 1,166 mg H_2O
4,964 mg Substanz gaben 0,388 ccm N_2 (19 °, 723 mm)

II. 4,817 mg Substanz gaben 10,380 mg CO_2 und 1,294 mg H_2O
4,466 mg Substanz gaben 0,347 ccm N_2 (20 °, 724 mm)

$C_8H_5O_3N$ (163,1) Ber. C 58,9 H 3,1 N 8,6 %
I Gef. C 58,7 H 3,2 N 8,7 %
II Gef. C 58,8 H 3,0 N 8,4 %

4-Oxy-isatoxim.

0,1 g 4-Oxy-isatin und 0,1 g Hydroxylamin-chlorhydrat werden in 2 ccm Pyridin 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch säuert man mit konzentrierter Salzsäure an und lässt erkalten. Das Oxim scheidet sich in reiner Form aus. Es wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 110 ° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,08 g (= 73 % der Theorie). Zur Kristallisation löst man 0.04 g Rohprodukt in 10 ccm heissem Wasser, versetzt mit wenig Aktivkohle und filtriert warm ab. Aus dem Filtrat kristallisiert das reine 4-Oxy-isatoxim in sehr feinen, gelben Nädelchen, die bei 247 — 248 ° unter Zersetzung schmelzen.

4,534 mg Substanz gaben 8,948 mg CO_2 und 1,451 mg H_2O
3,107 mg Substanz gaben 0,437 ccm N_2 (23 °, 722 mm)
$C_8H_6O_3N_2$ (178,1) Ber. C 53,9 H 3,4 N 15,7 %
Gef. C 53,9 H 3,6 N 15,4 %

5-Oxy-isatin

Isatin-diazoniumchlorid-(5) (XXIII).

5,3 g feingepulvertes 5-Amino-isatin (XXII), hergestellt nach den Angaben von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[27]), werden in 40 ccm auf 40 — 50 ° erwärmten 5 n Salzsäure zum Teil gelöst, zum Teil suspendiert. Diese Suspension fügt man in kleinen Portionen zu einem auf — 5 ° abgekühlten Gemisch von 113 ccm Aethanol, 26 ccm konzentrierter Salzsäure und 20 ccm Amylnitrit. Während der Zugabe hält man die Temperatur zwischen 0 und 5 °. Darauf rührt man noch eine Stunde gut durch. Das orange 5-Amino-isatin-chlorhydrat geht allmählich in Lösung, währenddem das Diazoniumsalz in kleinen, zitronengelben Prismen auszukristallisieren beginnt. Um die Diazotierung zu Ende zu führen, lässt man das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei 0 ° stehen. Hierauf wird das Diazonium-

salz mit 40 ccm Aether vollständig ausgefällt, abgesaugt, mit Alkohol-Aether mehrere Male gewaschen und an der Wasserstrahlpumpe trockengesaugt. Die Ausbeute beträgt 6,3 g (= 93 % der Theorie).

5-Oxy-isatin (XXIV).

4 g Isatin-diazoniumchlorid-(5) werden portionenweise in 80 ccm siedende, 65 %ige Schwefelsäure (Kp: 153 °) eingetragen. Es tritt sofort eine heftige Stickstoff- und Salzsäureentwicklung ein. Die anfangs gelbe Lösung schlägt in dunkelrot um. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmt man noch 6 — 7 Minuten zu gelindem Sieden, lässt erkalten, verdünnt mit 200 ccm Wasser und filtriert von geringen Mengen eines schwarzbraunen Nebenproduktes ab. Das tiefrote Filtrat lässt man 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. In dieser Zeit kristallisiert das 5-Oxy-isatin in schwarzpurpurnen Flügelchen aus. Man filtriert ab, wäscht mit Wasser und trocknet das Produkt bei 100 °. Ausgefallen sind 1,7 g reines 5-Oxy-isatin. Durch mehrmalige Extraktion mit insgesamt einem Liter Essigester werden, nach Abdestillieren des Letztern und Trocknen des Rückstandes, weitere 0,65 g 5-Oxy-isatin gewonnen. Die Ausbeute beträgt somit 2,35 g (= 76 % der Theorie). Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in Aceton, filtriert durch eine kurze Aluminiumoxydsäule und eluiert mit Aceton, dem ca. 15 % Methanol beigefügt sind. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert, indem man 0.45 g in 120 ccm heissem Wasser löst und erkalten lässt. Das 5-Oxy-isatin kristallisiert in bis 1 cm langen, schwarzpurpurnen Nadeln, die im durchfallenden Licht granatrot erscheinen. Es löst sich leicht in einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung. Ferner ist es löslich in Alkohol, Aceton, Essigester, Pyridin, heissem Nitrobenzol und in Eisessig. Das reine Produkt zersetzt sich oberhalb 290 ° ohne zu schmelzen.

4,601 mg Substanz gaben 9,885 mg CO_2 und 1,291 mg H_2O
4,839 mg Substanz gaben 0,371 ccm N_2 (20 °, 724 mm)
$C_8H_5O_3N$ (163,1) Ber. C 58,9 H 3,1 N 8,6 %
Gef. C 58,6 H 3,1 N 8,5 %

5-Oxy-isatoxim.

1 g Oxy-isatin, 0,85 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0,92 g Natriumacetat gibt man in 50 ccm Wasser und erhitzt während einer Stunde zum Sieden. Das 5-Oxy-isatin geht nach kurzer Zeit in Lösung und das Reaktionsgemisch färbt sich dunkelviolett, hellt sich dann etwas auf und ein orangebraunes Produkt fällt aus. Das heisse Gemisch wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und erkalten gelassen. Das auskristallisierte Oxim wird abgenutscht, mit Wasser ausgewaschen und bei 110 ° getrocknet. Die

Ausbeute beträgt 0,8 g (= 73 % der Theorie). Zur Kristallisation löst man 0,7 g Rohprodukt in 175 ccm heissem Wasser, filtriert von der geringen Menge unlöslicher Substanz ab und lässt die Lösung einige Zeit bei 85 ° stehen. Es kristallisieren 0,05 g orangebraunes, kristallwasserfreies Oxim in Form kleiner Plättchen aus. Sie werden durch Filtration der warmen Lösung abgetrennt und trocken gesaugt. Ihr Zersetzungspunkt liegt bei 252 — 253 °. Das Filtrat lässt man erkalten. Das 5-Oxy-isatoxim fällt in langen, rotvioletten, kristallwasserhaltigen Nadeln aus. Man filtriert ab und trocknet das Produkt im Vakuumexsiccator. Beim Erhitzen dieses Produktes im Schmelzpunktröhrchen entweicht ab ca. 90 ° Kristallwasser, das Oxim färbt sich dabei orange, wie das bei 85 ° ausgefallene Produkt und schmilzt wie jenes bei 252 — 253 ° unter Zersetzung.

4,263 mg bei 120 ° getrockneter Substanz gaben 0,589 ccm N_2 (22 °, 734 mm)

$C_8H_6O_3N_2$ (178,1) Ber. N 15,7 %
Gef. N 15,4 %

0,1102 g in der Kälte ausgefallene Substanz verloren nach dreistündigem Trocknen bei 125 ° 0,0095 g H_2O

$C_8H_6O_3N_2 \cdot H_2O$ (196,2) Ber. H_2O 9,2 %
Gef. H_2O 8,7 %

7-Methoxy-isatin

7,7'-Dimethoxy-indigo.

1,5 g 2-Nitro-3-methoxy-benzaldehyd[31]) werden in 25 ccm Aceton gelöst, mit 2 ccm 30 %iger Natronlauge versetzt und geschüttelt. Sobald sich die anfangs nur schwach gelbe Lösung blaugrün zu färben beginnt, verdünnt man mit 50 ccm Wasser. Während der Wasserzugabe fällt der 7,7'-Dimethoxy-indigo in blau-violetten Flocken aus. Das Reaktionsgemisch lässt man während 10 Stunden stehen, verdünnt dann nochmals mit 100 ccm Wasser, filtriert ab, wäscht mit warmem Wasser gut aus und trocknet bei 120 °. Das Rohprodukt, das aus Chloroform kristallisiert werden kann, wiegt 1,02 g (= 76 % der Theorie) und ist für die Oxydation genügend rein.

7-Methoxy-isatin (XXV).

1 g 7,7'-Dimethoxy-indigo wird mit 30 ccm Wasser und 4 ccm 4 n Schwefelsäure in einem Mörser fein zerrieben. Zu dieser Suspension tropft man unter stetigem Rühren innerhalb 30 Minuten eine Lösung von

1 g Chromsäureanhydrid in 10 ccm Salpetersäure (d = 1,18). Im Verlaufe der Reaktion verschwindet der blau-violette Indigo und das 7-Methoxy-isatin fällt als braun-violettes Pulver aus, welches nach 2 stündigem Rühren abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wird. Das Rohprodukt löst man in verdünnter Natronlauge, erwärmt auf 40 — 50 °, behandelt mit Aktivkohle, filtriert ab und säuert das Filtrat mit Salzsäure an. Das 7-Methoxy-isatin scheidet sich in roten, schwach blaustichigen Nädelchen aus. Nach dem Erkalten wird das Produkt abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 100 ° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,9 g (= 81 % der Theorie). Zur Kristallisation werden 0,7 g des vorgereinigten 7-Methoxy-isatins in 220 ccm heissem Wasser gelöst und langsam erkalten gelassen. Das reine Produkt kristallisiert in 6 — 8 mm langen, roten, schwach blaustichigen Nädelchen aus. Es schmilzt bei 240 bis 242 ° (Lit. 240 — 242 °).

3-Acetonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol (XXVI).

0,9 g reines 7-Methoxy-isatin werden in 100 ccm Aceton gelöst, die orangerote Lösung mit 50 g aktivem Aluminiumoxyd versetzt und während 27 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die orangerote Farbe des Reaktionsgemisches hellt sich langsam auf. Das Aluminiumoxyd wird abgetrennt und mit warmem Aceton gründlich ausgewaschen. Das schwach gelbe Filtrat wird bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der fast weisse Rückstand wiegt 0,9 g (= 76 % der Theorie). Zur vollständigen Reinigung für die Analyse löst man 0,5 g Rohprodukt in 75 ccm Essigester, behandelt mit Aktivkohle, filtriert ab, engt das Filtrat auf 40 ccm ein und lässt erkalten. Die Acetonylverbindung scheidet sich in nur noch ganz schwach gelben Kriställchen aus. Das auf diese Art gereinigte Produkt löst man in 65 ccm Essigester, behandelt wiederum mit Aktivkohle, filtriert ab, engt das nun farblose Filtrat auf 40 ccm ein und fügt 25 ccm warmen Petroläther zu. Beim Erkalten kristallisiert das 3-Acetonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol in kleinen, farblosen, durchsichtigen Prismen aus, die abfiltriert und im Vakuumexsiccator getrocknet, sich ab 170 ° zersetzen und bei 188 — 189 ° unter Zersetzung schmelzen.

5,163 mg Substanz gaben 11,601 mg CO_2 und 2,538 mg H_2O
5,883 mg Substanz gaben 0,314 ccm N_2 (23 °, 731 mm)

$C_{12}H_{13}O_4N$ (235,2) Ber. C 61,3 H 5,6 N 5,9 %
Gef. C 61,3 H 5,5 N 5,9 %

Das 3-Acetonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol ist in heissem Wasser löslich; doch schon nach kurzem Sieden färbt sich die anfangs farblose Lösung rot. In konzentrierter Schwefelsäure geht die Acetonylverbindung mit rot-

brauner Farbe in Lösung. Bei längerem Erhitzen von 3-Acetonyl-3-oxy-7-methoxy-oxindol in 2 n Salzsäure erhält man eine rote Lösung, aus der sich beim Erkalten rote Nädelchen vom Schmelzpunkt 159 — 160 ° abscheiden. Vermutlich handelt es sich hier um das 3-Acetonyliden-7-methoxy-oxindol. Wird hingegen die Acetonylverbindung in 2 n Natronlauge gelöst, so wird das Aceton fast augenblicklich wieder abgespalten. Beim Ansäuern mit Salzsäure erhält man reines 7-Methoxy-isatin, das bei 240 bis 242 ° schmilzt, zurück.

Versuche zur Herstellung des 7-Oxy-isatins

7-Amino-isatin-chlorhydrat (XXVII).

10 g reines, feingepulvertes 3,7-Diamino-oxindol-dichlorhydrat werden in einem Gemisch von 27 ccm konzentrierter Salzsäure und 44 ccm Wasser suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man 25 g Eisen(III)-chlorid und erhitzt das Reaktionsgemisch rasch und kurz zum Sieden. Das farblose 3,7-Diamino-oxindol-dichlorhydrat geht allmählich in Lösung, währenddem das 7-Amino-isatin-chlorhydrat in Form von orangeroten Kristallen ausfällt. Nach dem Erkalten wird das reine Produkt abgenutscht, mit Aethanol gut ausgewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Ausbeute beträgt 8,2 g (= 96 % der Theorie).

Isatin-diazoniumchlorid-(7) (XXVIII).

Zu einem auf 0 ° abgekühlten Gemisch von 70 ccm Aethanol, 25 ccm konzentrierter Salzsäure und 33 ccm Amylnitrit gibt man in einem Guss eine Suspension von 8,2 g 7-Amino-isatin-chlorhydrat in 24 ccm konzentrierter Salzsäure. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Stunden energisch durchgerührt. Nach kurzer Zeit beginnt das rotorange Ausgangsmaterial sich zu lösen und das Isatin-diazoniumchlorid-(7) fällt in Form feiner, zitronengelber Stäbchen aus. Zur Vervollständigung der Reaktion lässt man das Gemisch 12 Stunden lang bei 0 ° ruhen. Darauf wird das kristalline Isatin-diazoniumchlorid-(7) abgenutscht, mit Aether-Alkohol gut gewaschen und an der Wasserstrahlpumpe trocken gesogen. Die Ausbeute beträgt 6,8 g (= 79 % der Theorie).

5,6-Dioxy-isatin

Versuch zur Synthese des 5,6-Dioxy-isatins

5-Nitro-6-oxy-isatin (XXXI).

3,26 g 6-Oxy-isatin (XXX), hergestellt nach den Angaben von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[34]), werden in 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die dunkelviolette Lösung wird im Kältegemisch auf —10 ° abgekühlt. Unter gutem Rühren lässt man dazu eine Lösung von 2,02 g Kaliumnitrat in 12 ccm konzentrierter Schwefelsäure tropfen. Die Temperatur soll während der Nitrierung —10 ° nicht übersteigen. Die Zugabedauer beträgt eine Stunde. Die Farbe des Gemisches schlägt im Laufe der Reaktion von dunkel-violett nach grün um. Zum Schluss rührt man noch eine Stunde weiter. Darauf wird die Lösung in dünnem Strahl auf 80 g Eis gegossen. Das 5-Nitro-6-oxy-isatin fällt dabei als schmutziggelber Niederschlag aus. Das Rohprodukt wird abgenutscht, mit Wasser gut ausgewaschen und bei 110 ° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 3,8 g (= 91 % der Theorie). Der so erhaltene Körper ist für die Weiterverarbeitung genügend rein. Zur Reinigung werden 3,6 g Rohprodukt in 265 ccm heissem Pyridin gelöst, mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert und erkalten gelassen. Es kristallisiert eine gelbe Pyridinadditionsverbindung aus. Man filtriert ab und zersetzt die Pyridinverbindung auf dem Filter mit verdünnter Salzsäure. Es bleibt ein gelbes Pulver zurück, das mit Wasser gewaschen und bei 110 ° getrocknet wird. Zur Kristallisation löst man 0,3 g des auf obige Art vorgereinigten Produktes in 115 ccm siedendem Aethanol, behandelt mit Aktivkohle, filtriert ab und lässt erkalten. Das 5-Nitro-6-oxy-isatin kristallisiert in gelben, glänzenden Plättchen aus. Sie werden abgesogen und bei 110 ° getrocknet. Eine weitere Reinigungsmöglichkeit besteht darin, dass man eine heisse Lösung des Nitrokörpers in Pyridin durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert und mit warmem Pyridin eluiert. Das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingeengt und erkalten gelassen. Es kristallisiert wiederum die Pyridinadditionsverbindung aus, die, wie vorher angegeben, behandelt wird. Das reine 5-Nitro-6-oxy-isatin zersetzt sich ab 250 °; die Zersetzung ist vollständig je nach Erhitzungsgeschwindigkeit zwischen 285 — 295 °. Es ist in den meisten organischen Lösungsmittel nur wenig löslich, verhältnismässig gut löst es sich in heissem Nitrobenzol, doch wird es dabei allmählich zersetzt.

3,649 mg Substanz gaben 6,16 mg CO_2 und 0,68 mg H_2O
2,970 mg Substanz gaben 0,362 ccm N_2 (20 °, 727 mm)

$C_8H_4O_5N_2$ (208.1) Ber. C 46,2 H 1,9 N 13,5 %
Gef. C 46,1 H 2,1 N 13,6 %

5-Nitro-6-oxy-isatoxim (XXXIII).

A. Durch Oximierung von 5-Nitro-6-oxy-isatin (XXXI).

Ein Gemisch von 1,6 g 5-Nitro-6-oxy-isatin und 0,8 g Hydroxylaminchlorhydrat wird in 50 ccm Pyridin eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Der Nitrokörper löst sich sofort und die Lösung färbt sich braunorange. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man das Gemisch 10 Minuten auf freier Flamme zum Sieden. Nach Zugabe von Aktivkohle wird warm abfiltriert und erkalten gelassen. Das Filtrat versetzt man mit Aether bis kein Oxim mehr ausfällt. Nach längerem Stehen in der Kälte geht das hellgelbe, amorphe Produkt in krisalline Nadelbüschelchen über. Diese werden abgesogen und, da es sich, wie schon beim vorigen Produkt, um eine Pyridinadditionsverbindung handelt, mit verdünnter Salzsäure auf dem Filter zersetzt. Das Oxim wird mit kaltem Wasser ausgewaschen und bei 110 ° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 1,7 g (= 99 % der Theorie).

Statt das Oxim mit Aether auszufällen, kann man vom Reaktionsgemisch 25 ccm Pyridin abdestillieren und die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure ansäuern. Nach kurzem Stehen in Eiswasser kann das in reiner Form ausgeschiedene Produkt abgenutscht werden. Es wird wiederum mit kaltem Wasser ausgewaschen und bei 110 ° getrocknet. Die Ausbeute ist, wie vorher, beinahe quantitativ.

Zur Kristallisation löst man 0,8 g Oxim in 45 ccm siedendem Methanol, behandelt mit Aktivkohle und filtriert ab. Lässt man diese heisse Lösung nur langsam erkalten, fällt das Oxim in wollartigen, gelben Nädelchen aus. Kühlt man hingegen rasch ab, wird es zum Teil amorph abgeschieden und geht nach 2 — 3 tägigem Stehen in der Kälte in gröbere, gelbe Kristalle über. Das reine 5-Nitro-6-oxy-isatoxim zersetzt sich heftig bei 219 bis 220 °.

3.804 mg Substanz gaben 0,625 ccm N_2 (20 °, 738 mm)

$C_8H_5O_5N_3$ (223,1) Ber. N 18,8 %
Gef. N 18,6 %

B. Durch Nitrierung von 6-Oxy-isatoxim (XXXII).

Man löst 5 g des nach den Vorschriften von *E. Giovannini* und *P. Portmann*[34]) hergestellten 6-Oxy-isatoxims in 35 ccm konzentrierter Schwefelsäure und kühlt in einem Eis-Kochsalzgemisch auf —10 ° ab. Dazu lässt man unter gutem Rühren eine Lösung von 2,6 g Kaliumnitrat in 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure tropfen. Die Temperatur wird während der Reaktion bei —10 ° gehalten. Ist alle Nitrierflüssigkeit zugegeben, rührt man noch 2 Stunden weiter. Nach dieser Zeit giesst man die Reaktions-

lösung vorsichtig auf 300 g Eis. Den schmutziggelben Niederschlag des Oxims lässt man während 2 Stunden absitzen, filtriert ab, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet bei 110 °. Die Ausbeute beträgt 3,8 g (= 66 % der Theorie). Das auf diese Art und Weise erhaltene 5-Nitro-6-oxy-isatoxim wird wie unter A aus Methanol kristallisiert und schmilzt bei 219 bis 220 ° unter Zersetzung.

3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat (XXXIV).

31 g feingepulvertes 5-Nitro-6-oxy-isatoxim werden in 250 ccm Aethanol suspendiert. Dazu gibt man 99 g Zinn. Zu dieser Masse fügt man unter dauerndem Rühren in solchen Portionen 340 ccm konzentrierte Salzsäure, dass die Reduktion durch die Reaktionswärme von selbst in Gang gehalten wird. Ist alle Salzsäure zugegeben, erwärmt man auf dem siedenden Wasserbad, bis das Zinn vollständig aufgelöst ist. Die leicht bräunliche Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und das Zinn durch Einleiten von Schwefelwasserstoff als Zinnsulfid ausgefällt. Der Zinnsulfidniederschlag wird abgetrennt und mit viel heissem Wasser gründlich ausgewaschen. Das klare, farblose Filtrat engt man im Vakuum ein, bis das Diamin-chlorhydrat auszufallen beginnt, lässt in Eiswasser erkalten, saugt das weisse Produkt ab, wäscht mit kaltem Aethanol und trocknet im Vakuumexsiccator bei gewöhnlicher Temperatur. Die Ausbeute an reinem 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat beträgt 31 g (= 88 % der Theorie).

Zur vollständigen Reinigung für die Analyse werden 7 g Rohprodukt in 35 ccm Wasser von 30 ° gelöst, mit Aktivkohle geschüttelt und abfiltriert. In das Filtrat leitet man unter Eiskühlung Salzsäuregas ein. Nach Sättigung der Lösung gibt man 15 ccm Aethanol zu und lässt in der Kälte stehen. Das 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat scheidet sich in schneeweissen, kurzen Nädelchen aus. Die Kriställchen werden abgesogen, mit Alkohol-Aether gewaschen und bei Zimmertemperatur im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid getrocknet. Das Produkt färbt sich beim Stehen an der Luft violett.

0,1271 g Substanz gaben 0,1442 g AgCl

$C_8H_9O_2N_3 \cdot 2HCl$ (252,1) Ber. Cl 28,1 %
Gef. Cl 28,1 %

5-Amino-6-oxy-isatin-sulfat (XXXV).

Man löst 17 g 3,5-Diamino-6-oxy-oxindol-dichlorhydrat in einem Gemisch von 255 ccm 60 %iger Schwefelsäure und 255 ccm Aethanol. Dazu giesst man in einem Guss eine Lösung von 110 g Eisen(III)-chlorid in 255 ccm 60 %iger Schwefelsäure und 255 ccm Aethanol. Das Gemisch, welches sich sofort dunkelrot färbt, wird auf dem Wasserbad auf 60 °

erwärmt. Ist diese Temperatur erreicht, kühlt man die Flüssigkeit in Eis ab. Um die Abscheidung des gewünschten Produktes möglichst rasch zu erzwingen, kratzt man mit einem scharfkantigen Glasstab an der Wand des Reaktionsgefässes. Nach 3 — 4 Minuten beginnt das 5-Amino-6-oxy-isatin-sulfat in Form von orangen, goldenglänzenden Plättchen auszufallen. Man lässt während 2 Stunden in der Kälte auskristallisieren, nutscht das ausgefallene Sulfat ab, wäscht solange mit Aethanol, bis mit Kaliumrhodanat kein Eisen mehr nachgewiesen werden kann, und trocknet bei 70 ° im Trockenschrank. Das auf diese Art und Weise erhaltene 5-Amino-6-oxy-isatinsulfat ist analysenrein und wiegt 15 g (= 98 % der Theorie). Es kann gut aus heisser, verdünnter Schwefelsäure kristallisiert werden. Aus einer solchen Lösung scheidet es sich wiederum in orangen, glänzenden Plättchen ab.

0,1794 g Substanz gaben 0,0891 g $BaSO_4$
0,1523 g Substanz gaben 0,0770 g $BaSO_4$

$(C_8H_6O_3N_2)_2 \cdot H_2SO_4$ (454,4) Ber. S 7,0 %
Gef. S 6,8 %
Gef. S 6,9 %

6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) (XXXVI).

5,2 g feingepulvertes 5-Amino-6-oxy-isatin-sulfat werden in einem Gemisch von 90 ccm Eisessig, 5 ccm konzentrierter Salzsäure, 8 ccm Wasser, in dem 0,2 g Kupfersulfat als Diazotierungskatalysator gelöst worden sind, und 20 ccm Aethanol aufgeschlemmt. Diese feine Suspension kühlt man in Eis auf 0 ° ab und tropft unter Rühren 10 g Amylnitrit zu. Hierauf lässt man das Gemisch allmählich Zimmertemperatur annehmen und rührt während einer Stunde kräftig durch. Nach und nach verschwindet das feinverteilte Aminosulfat und die Lösung färbt sich orange. Bevor aber das Ausgangsmaterial vollständig aufgelöst ist, fällt schon zitronengelbes Diazoniumsalz aus. Unter häufigem Umschütteln lässt man das Reaktionsgemisch 15 — 20 Stunden bei 0 ° ruhen. Nach dieser Zeit ist die Diazotierung beendet. Man fällt mit Aether das Diazoniumsulfat vollständig aus, lässt nochmals eine Stunde in der Kälte stehen, filtriert ab, wäscht das Produkt mit Aether-Alkohol und saugt an der Wasserstrahlpumpe trocken. Die Ausbeute beträgt 5,2 g (= 82 % der Theorie). Das reine 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) ist in Wasser kaum löslich und verpufft beim Erhitzen auf einem Spatel.

5-Cyan-6-oxy-isatin (XLI).

Zu einer auf 50 ° erwärmten Lösung von 1,6 g Kupfer(I)-cyanid und 4 g Kaliumcyanid in 30 ccm Wasser lässt man allmählich eine wässrige

Suspension von 4,1 g 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) fliessen. Das Diazoniumsalz tritt sofort in Lösung, eine heftige Stickstoffentwicklung setzt ein und die Lösung färbt sich dunkelbraun. Nach der Zugabe des Diazoniumsalzes erwärmt man das Reaktionsgemisch während 45 Minuten auf dem siedenden Wasserbad. Darauf wird die abgekühlte Lösung mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert. Das schmutzig gelbe Nitril fällt aus, wird abgesogen, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Die Mutterlauge zieht man mit Essigester aus und dampft die Essigesterlösung zur Trockene ein. Der Rückstand und das direkt ausgefallene Nitril werden in Aceton gelöst und durch eine kurze Aluminiumoxydsäule filtriert, nachdem geringe Mengen eines braunen, unlöslichen Nebenproduktes abgetrennt wurden. Das Aluminiumoxyd wird gründlich mit heissem Alkohol ausgewaschen und die vereinigten Filtrate zur Trockene eingedampft. Der gelbe Rückstand wiegt 2,2 g (= 82 % der Theorie). Das chromatographierte Produkt wird aus Wasser kristallisiert. Das 5-Cyan-6-oxy-isatin scheidet sich daraus in bis 1 cm langen, schlanken, orangen Nadeln aus. Es zersetzt sich ab ca. 275 ° und schmilzt bis 360 ° nicht.

3,846 mg Substanz gaben 0,511 ccm N_2 (21 °, 726 mm)

$C_9H_4O_3N_2$ (188,1) Ber. N 14,9 %
Gef. N 14,7 %

Herstellung des 5,6-Dioxy-isatins durch Spaltung des 5,6-Dimethoxy-isatins

Man erhitzt 1 g des von *G. Hahn* und *M. R. Tulus*[36]) bzw. von *P. Portmann*[2]) hergestellten 5,6-Dimethoxy-isatins in 30 ccm konzentrierter Salzsäure in einem zugeschmolzenen Kölbchen während 12 Stunden auf einem Wasserbad bei 95 °. Das Reaktionsgefäss wird nach 3, 6 und 9 Stunden geöffnet, damit das mit grüner Flamme brennende Methylchlorid entweichen kann. Im Verlaufe der Reaktion löst sich das Ausgangsmaterial vollständig auf und die Lösung färbt sich dunkelrot-braun. Nach 12-stündigem Erhitzen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, lässt erkalten und filtriert von einem schwarzen Nebenprodukt ab. Das Filtrat wird 8 mal mit Essigester ausgezogen und die rote Essigesterlösung zur Trokkene verdampft. Der dunkelviolette Rückstand, der 0,6 g wiegt, wird in Aceton gelöst und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Es entwickelt sich folgendes Chromatogramm: zuoberst zeigt sich eine graubraune Schmutzschicht, ihr folgt eine violette Hauptzone und darunter eine kleine orange Schicht. Man wäscht nun solange mit Aceton, bis die orange Zone vollständig von der violetten Hauptzone getrennt ist, was 30—40 l Aceton beansprucht. Hierauf wird das Aluminiumoxyd aus dem Chromatographie-

rohr herausgestossen, die violette Hauptzone abgeschnitten, mit heisser, ca. 1 n Salzsäure ausgezogen und die prächtig rote Lösung durch Filtration vom Aluminiumoxyd befreit. Das Filtrat engt man im Vakuum solange ein, bis sich das 5,6-Dioxy-isatin in kleinen Nädelchen abzuscheiden beginnt. Man lässt erkalten, filtriert ab, wäscht mit wenig Wasser und trocknet das Produkt im Vakuumexsiccator und nachher im Trockenschrank. Die Ausbeute an reinem 5,6-Dioxy-isatin beträgt 0,35 g (= 40 % der Theorie). Aus Wasser kristallisiert es in kleinen, meist zu Büschelchen vereinigten, braunvioletten Nädelchen, die sich ab ca. 290 ° zersetzen und bis 360 ° nicht schmelzen. Das 5,6-Dioxy-isatin löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit blauer, in Natriumhydrogencarbonat mit lila und in heissem Wasser mit roter Farbe. In Laugen löst es sich anfänglich mit blauer Farbe, die jedoch bald über grün nach gelb umschlägt.

4,654 mg Substanz gaben 9,141 mg CO_2 und 1,195 mg H_2O
5,133 mg Substanz gaben 0,373 ccm N_2 (23 °, 720 mm)

$C_8H_5O_4N$ (179,1) Ber. C 53,6 % H 2,8 % N 7,8 %
Gef. C 53,6 % H 2,9 % N 7,9 %

6,702 mg Substanz gaben 2,605 ccm CH_4 (22,3 °, 738 mm)
Ber. 3 aktive H 1,69 %
Gef. 3 aktive H 1,57 %

Erhitzt man das 5,6-Dimethoxy-isatin in konzentrierter Salzsäure nur während 3 Stunden bei 95 ° und arbeitet das Reaktionsgemisch gleich auf wie oben, so erhält man bei der Chromatographie nur eine kleine violette Zone, währenddem die Hauptzone eine orange Schicht darstellt, die mit verdünnter Natronlauge herausgelöst wird. Die alkalische Lösung wird mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester ausgezogen. Dieser rot gefärbte Auszug dampft man zur Trockene ein und kristallisiert die 0,12 g des Rückstandes aus 8 ccm heissem Wasser, dem 2 Tropfen konzentrierte Salzsäure zugefügt worden sind. Beim Erkalten scheidet sich das Produkt, bei dem es sich, wie die Analyse eindeutig zeigt, um ein Methoxy-oxy-isatin handelt, in feinen, dunkelroten Nädelchen ab. Es wird abgenutscht und an der Wasserstrahlpumpe trocken gesaugt. Beim Trocknen bei 110 ° gibt das Methoxy-oxy-isatin 1 Mol Kristallwasser ab und färbt sich dabei leuchtend rot. Es bräunt sich ab ca. 230 ° und schmilzt bei 259 ° unter Zersetzung.

4,503 mg der wie unten angegeben getrockneten Substanz gaben
9,237 mg CO_2 und 1,421 mg H_2O

3,922 mg der wie unten angegeben getrockneten Substanz gaben
0,259 ccm N_2 (23 °, 731 mm)

$C_9H_7O_4N$ (193,1) Ber. C 56,0 H 3,6 N 7,3 %
Gef. C 56,0 H 3,5 N 7,3 %

5,030 mg kristallwasserhaltige Substanz gaben nach 2-stündigem Erhitzen im Hochvacuum auf 100 ° 0,527 mg H_2O

$C_9H_7O_4N \cdot H_2O$ (211,2)
Ber. H_2O 8,5 %
Gef. H_2O 10,5 %

Chlor-isatine

(aus den entsprechenden Diazoniumsalzen)

4-Chlor-isatin

4-Chlor-isatoxim (XLIII).

11,2 g des Seite 41 beschriebenen Isatoxim-diazoniumchlorids-(4) werden in 230 ccm Wasser gelöst. Diese Lösung lässt man mit Hilfe eines Tropftrichters derart in ein ständig siedendes Gemisch von 121 g Kupfersulfat in 123 ccm Wasser und 33 ccm konzentrierter Salzsäure fliessen, dass das Diazoniumsalz in die Flüssigkeit und nicht auf den, durch die sofort eintretende Stickstoffentwicklung sich bildenden Schaum gelangt. Ist alle Diazoniumsalzlösung zugegeben, hält man das Reaktionsgemisch noch 10 Minuten am Sieden. Zum Teil fällt das Oxim schon in der Wärme als oranges Pulver aus. Nach dem Erkalten filtriert man das Reaktionsprodukt ab, wäscht mit kaltem Wasser gut aus und trocknet bei 100 °. Die Ausbeute an fast reinem 4-Chlor-isatoxim ist quantitativ. Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in Aceton, trennt von geringen Mengen eines bräunlichen Nebenproduktes ab und filtriert die orange Lösung durch eine Aluminiumoxydsäule, eluiert mit Methanol und dampft das Filtrat zur Trockene ein. Zur vollständigen Reinigung für die Analyse werden 0,1 g des gelben Rückstandes in 3 ccm Methanol gelöst und mit 8 ccm heissem Wasser versetzt. Hierauf destilliert man solange Methanol ab, bis sich die Lösung zu trüben beginnt. Bei langsamem Erkalten kristallisiert das 4-Chlor-isatoxim in gelben, glänzenden Flügelchen aus. Das reine Produkt wird abgesaugt und bei 100 ° getrocknet. Das 4-Chlor-isatoxim schmilzt bei 210 — 211 ° unter Zersetzung.

3,098 mg Substanz gaben 0,400 ccm N_2 (18 °, 733 mm)
$C_8H_5O_2N_2Cl$ (196,6) Ber. N 14,2 %
Gef. N 14,1 %

3-Amino-4-chlor-oxindol-chlorhydrat (XLIV).

Man befeuchtet 3,8 g rohes 4-Chlor-isatoxim und 7 g Zinn mit 4 ccm Aethanol und fügt portionenweise 14 ccm konzentrierte Salzsäure zu. Im Laufe der Reaktion löst sich das Oxim auf und seine gelbe Farbe verschwindet. Hat die Reaktion nachgelassen, so führt man die Reduktion auf dem siedenden Wasserbad zu Ende, verdünnt mit heissem Wasser und fällt das Zinn mit Schwefelwasserstoff als Zinnsulfid aus. Der schwarze Niederschlag wird abgetrennt, mit warmem Wasser gut ausgewaschen und das farblose Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt. Aus der Lösung fallen beim Erkalten 3 g (= 66 % der Theorie) 3-Amino-4-chlor-oxindol-chlorhydrat in reiner Form aus.

Zur vollständigen Reinigung werden 0,3 g Rohprodukt in 3 ccm kaltem Wasser gelöst, mit wenig Tierkohle gut durch geschüttelt und abfiltriert. In das eisgekühlte Filtrat leitet man bis zur Sättigung Salzsäuregas ein. Das 3-Amino-4-chlor-oxindol-chlorhydrat scheidet sich in kleinen, farblosen, durchsichtigen Prismen ab. Es wird abgenutscht, mit Alkohol-Aether gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die auf diese Art und Weise getrocknete Substanz enthält, wie die Analyse zeigt ½ Mol Kristallwasser. Eine gesonderte Kristallwasserbestimmung war nicht möglich, da sich das Chlorhydrat in der Wärme sehr leicht zersetzt. Ueberhaupt handelt es sich hier um einen sehr empfindlichen, leicht oxydablen Körper; denn, lässt man eine salzsaure Lösung von 3-Amino-4-chlor-oxindol in Wasser bei gewöhnlicher Temperatur an der Luft stehen, kristallisiert in kurzer Zeit das 4-Chlor-isatin in prächtigen, rot-orangen Nadeln aus.

3,752 mg Substanz gaben 0,412 ccm N_2 (21 °, 730 mm)

$C_8H_7ON_2Cl \cdot HCl \cdot ½H_2O$ (229,0) Ber. N 12,2 %
Gef. N 12,2 %

4-Chlor-isatin (XLV).

Zu einer Suspension von 3,5 g 3-Amino-4-chlor-oxindol-chlorhydrat in 50 ccm warmem Wasser und 2 ccm konzentrierter Salzsäure giesst man aufeinmal eine kalte Lösung von 20 g Eisen(III)-chlorid in 15 ccm Wasser. Schon nach einigen Sekunden fällt ein oranges Produkt aus. Man erwärmt das Reaktionsgemisch solange auf dem siedenden Wasserbad, bis alles 3-Amino-4-chlor-oxindol-chlorhydrat umgesetzt ist, lässt darauf erkalten, filtriert das in orangen Plättchen oder Nädelchen kristallisierte 4-Chlor-isatin ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 100 °. Diese Oxydation verläuft in quantitativer Ausbeute. Zur vollständigen Reinigung wird das Rohprodukt in Aceton gelöst und durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der orange Rückstand aus Eisessig kristallisiert. Aus Letzterem scheidet sich

das 4-Chlor-isatin in kurzen, orange-roten Nadeln ab, die bei 259 — 260 ° (korr.) unter teilweiser Zersetzung schmelzen. (Literatur 256,5 — 258 °, korr.).

5-Chlor-isatin

5-Chlor-isatin (aus dem Diazoniumsalz).

1,7 g des Seite 45 beschriebenen Isatin-diazoniumchlorids-(5), in 40 ccm Wasser gelöst, lässt man in der Weise zu einem heissen Gemisch von 20 g Kupfersulfat (= 10 Mol Kupfersulfat pro 1 Mol Diazoniumsalz) in 25 ccm Wasser und 6 ccm konzentrierter Salzsäure fliessen, dass das Ganze ständig siedet. Es setzt sofort eine starke Stickstoffentwicklung ein und das 5-Chlor-isatin fällt schon in der Wärme in kurzen, orangen Nädelchen aus. Ist alle Diazoniumsalzlösung zugegeben, hält man noch 2 — 3 Minuten am Sieden. Nach dem Erkalten wird vom Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 100 ° getrocknet. Auf diese Art erhält man 1,3 g (= 89 % der Theorie) reines 5-Chlor-isatin, welches bei 245 bis 247 ° schmilzt.

5-Chlor-isatoxim.

1 g 5-Chlor-isatin werden in 15 ccm Pyridin gelöst, 1 g Hydroxylaminchlorhydrat zugegeben und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Zum Schluss erhitzt man noch kurze Zeit über freier Flamme zum Sieden. Die anfangs orange Lösung hellt sich gegen gelb auf. Das noch warme Reaktionsgemisch versetzt man mit 25 ccm heissem Wasser und lässt erkalten. Das Oxim, welches in kleinen, gelben Nädelchen auskristallisiert, wird abgesaugt, zuerst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und bei 100 ° getrocknet. Das Rohprodukt lässt sich ohne Verluste aus verdünntem Alkohol kristallisieren. Man erhält 0,95 g (= 87 % der Theorie) reines 5-Chlor-isatoxim, das sich zwischen 258 — 263 ° ohne zu schmelzen zersetzt (Lit.: 252 °).

3-Amino-5-chlor-oxindol-chlorhydrat.

Zu einer mit 6 ccm Aethanol angefeuchteten Mischung von 1,2 g 5-Chlor-isatoxim und 1,2 g Zinn gibt man in kleinen Portionen 11 ccm konzentrierte Salzsäure. Das Oxim geht allmählich in Lösung, währenddem das weisse Zinndoppelsalz ausfällt. Ist alle Salzsäure zugegeben und hat die Reaktion nachgelassen, erwärmt man auf dem Wasserbad bis das Zinn vollständig gelöst ist. Man verdünnt die Reaktionslösung mit heissem Wasser, entzinnt mit Schwefelwasserstoff, filtriert vom Zinnsulfidniederschlag ab und wäscht ihn mehrere Male mit warmem Wasser aus. Das Filtrat engt man im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und lässt erkal-

ten. Das 3-Amino-5-chlor-oxindol-chlorhydrat kristallisiert in farblosen, glasklaren Plättchen aus. Man saugt das Produkt ab, wäscht mit wenig Aether-Alkohol und trocknet im Vakuumexsiccator. Die Ausbeute beträgt 1,17 g (= 81 % der Theorie). Zur weiteren Reinigung werden 0,2 g Rohprodukt in 4 ccm heissem Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Dem Filtrat fügt man 1 ccm konzentrierte Salzsäure zu und lässt erkalten. Das auskristallisierte Chlorhydrat wird abgenutscht, mit Aceton gewaschen und in einem Exsiccator über Calciumchlorid getrocknet. Die Kristalle färben sich an der Luft leicht rot und zersetzen sich schon bei geringem Erwärmen. Wie die Analyse zeigt, kristallisiert die Verbindung mit einem halben Molekül Kristallwasser, welches sich aber infolge der leichten Zersetzlichkeit der Substanz nicht gesondert bestimmen lässt.

4,417 mg Substanz gaben 0,483 ccm N_2 (21 °, 730 mm)

$C_8H_7ON_2Cl \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (229,0) Ber. N 12,2 %
Gef. N 12,2 %

5-Chlor-isatin (durch Oxydation des 3-Amino-5-chlor-oxindols).

Man löst 1 g 3-Amino-5-chlor-oxindol-chlorhydrat in 14 ccm Wasser, fügt eine warme Lösung von 6 g Eisen(III)-chlorid in 4 ccm Wasser zu, dem einige Tropfen konzentrierte Salzsäure beigegeben sind und erhitzt das Gemisch kurz über freier Flamme zum Sieden. Schon in der Wärme scheidet sich das 5-Chlor-isatin in Form kleiner, oranger Prismen ab. Man lässt erkalten, filtriert ab, wäscht das Produkt mit Wasser und trocknet es bei 100 °. Man erhält 0,8 g (= 88 % der Theorie) eines weitgehend reinen 5-Chlor-isatins. Um ein absolut reines Isatin zu erhalten, wird das Rohprodukt in Aceton gelöst, durch eine Aluminiumoxydsäule filtriert und mit Aceton-Methanol eluiert. Das orange Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus wenig Aethanol kristallisiert. Das reine 5-Chlor-isatin scheidet sich beim Erkalten in Form von orangen, glänzenden Plättchen ab. Die Kristalle werden abgenutscht und bei 100 ° getrocknet. Sie schmelzen bei 251 — 253 ° (korr.), wobei sich eine geringe Zersetzung bemerkbar macht (Lit.: 252,5 — 254,5 ° korr.).

7-Chlor-isatin

7-Chlor-isatin (XLVI) (aus dem Diazoniumsalz).

Man lässt eine Suspension von 3 g des Seite 49 beschriebenen Isatin-diazoniumchlorids-(7) in 35 ccm Wasser zu einer ständig siedenden Lösung von 40 g Kupfersulfat in 50 ccm Wasser, dem 15 ccm konzentrierte Salzsäure beigegeben sind, tropfen. Sofort ist eine heftige Stickstoffent-

wicklung zu beobachten und schon in der Wärme scheidet sich ein orangerotes, kristallines Produkt ab. Ist alles Diazoniumsalz zugegeben, hält man noch einige Minuten am Sieden, lässt dann erkalten, filtriert das 7-Chlor-isatin ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 100 °. Um die geringen Mengen einer braunen Verunreinigung zu entfernen, wird das Rohprodukt in Aceton gelöst, vom unlöslichen Rückstand abgetrennt und die orange Lösung zur Trockene eingedampft. Das so vorgereinigte 7-Chlor-isatin wiegt 2,15 g (= 86 % der Theorie) und schmilzt bei 188 °.

7-Chlor-isatoxim.

2,5 g rohes 7-Chlor-isatin und 2,5 g Hydroxylamin-chlorhydrat werden in 30 ccm Pyridin gelöst und 15 Minuten unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Die anfangs orange-rote Farbe der Lösung geht im Verlaufe der Reaktion in ein schönes Gelb über. Zu dem noch heissen Reaktionsgemisch fügt man 120 ccm Wasser und lässt erkalten. Das Oxim kristallisiert in kurzen, schwefelgelben Nädelchen aus. Es wird abgesogen, zuerst mit verdünnter Salzsäure, dann mit kaltem Wasser gewaschen und bei 110 ° getrocknet. Die Ausbeute an reinem 7-Chlor-isatoxim beträgt 2,3 g (= 85 % der Theorie). Zur Reinigung für die Analyse werden 0,2 g Oxim in 6 ccm heissem Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und abfiltriert. Das hellgelbe Filtrat wird mit 12 ccm heissem Wasser versetzt und erkalten gelassen. Das in feinen, gelben Nädelchen auskristallisierte 7-Chlor-isatoxim saugt man ab und trocknet es bei 110 °. Es schmilzt bei 238 — 239 ° unter Zersetzung.

3,098 mg Substanz gaben 0,400 ccm N_2 (18 °, 733 mm)

$C_8H_5O_2N_2Cl$ (196,6) Ber. N 14,3 %
Gef. N 14,6 %

3-Amino-7-chlor-oxindol-chlorhydrat.

Ein Gemisch von 2,3 g 7-Chlor-isatoxim, 4 g Zinn und 12 ccm Aethanol wird allmählich mit 22 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Oxim löst sich nach und nach auf, währenddem sich das Zinndoppelsalz des 3-Amino-7-chlor-oxindol-chlorhydrat abscheidet. Ist die Reduktion zum Stillstand gekommen, wird auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, bis alles Zinn gelöst ist. Darauf verdünnt man die Reaktionslösung mit heissem Wasser, entzinnt in der üblichen Weise mit Schwefelwasserstoff, filtriert vom Zinnsulfidniederschlag ab und wäscht ihn mehrere Male mit heissem Wasser aus. Das farblose Filtrat wird im Vakuum auf 10 ccm eingeengt und in Eiswasser erkalten gelassen. Das auskristallisierte, farblose Chlorhydrat wird abgenutscht, mit Aceton gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Die Ausbeute beträgt 2,1 g (= 84 % der Theorie).

Zur vollständigen Reinigung werden 0,1 g Chlorhydrat in 4 ccm warmem Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit 1 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und erkalten gelassen. Das in farblosen, durchsichtigen Würfelchen auskristallisierte 3-Amino-7-chlor-oxindol-chlorhydrat nutscht man ab, wäscht mit Aceton und trocknet im Vakuumexsiccator über Calciumchlorid. Es ist sehr empfindlich und färbt sich unter Lufteinwirkung rötlich.

4,415 mg Substanz gaben 0,510 ccm N_2 (21 °, 732 mm)

$C_8H_7ON_2Cl \cdot HCl$ (219,1) Ber. N 12,8 %
Gef. N 12,9 %

7-Chlor-isatin (LIV) (durch Oxydation des 3-Amino-7-chlor-oxindols).

1,5 g feingepulvertes 3-Amino-7-chlor-oxindol-chlorhydrat werden in 20 ccm Wasser suspendiert und unter gutem Rühren mit einer warmen Lösung von 8 g Eisen(III)-chlorid in 10 ccm Wasser versetzt. Man erwärmt das Reaktionsgemisch 2—3 Minuten. Sofort beginnt das rotorange 7-Chlor-isatin auszufallen, währenddem das suspendierte Chlorhydrat in Lösung geht. Man lässt erkalten, saugt das ausgeschiedene, reine Produkt ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 100 °. Das rohe 7-Chlor-isatin wird in warmer, verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert und erkalten gelassen. Es fallen 1,1 g (= 90 % der Theorie) reines 7-Chlor-isatin aus. Aus Essigester-Petroläther oder aus Aethanol kristallisiert, schmilzt es bei 188—190 ° und ist identisch mit dem nach *T. Sandmeyer*[47]) hergestellten und sorgfältig gereinigten 7-Chlor-isatin.

3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol (XLIX).

2 g rohes 7-Chlor-isatin werden in Aceton gelöst und durch eine langsam filtrierende Aluminiumoxydsäule filtriert. Die Verunreinigungen werden zuoberst als kurze, braune Zone stark adsorbiert. Man eluiert mit Aceton-Methanol und dampft das hellgelbe Filtrat im Vakuum bei Zimmertemperatur ein. Zurück bleibt ein klares, gelbes Oel, das nach ca. 14 stündigem Stehen fest wird. In der Kristallmasse kann man deutlich orange-rotes 7-Chlor-isatin erkennen. Zur Trennung des 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindols vom 7-Chlor-isatin verfährt man wie folgt:

1 g des obigen Gemisches wird feingepulvert in 18 ccm siedendem Essigester gelöst, mit Tierkohle behandelt und abfiltriert. Das hellgelbe Filtrat wird auf 10 ccm eingeengt und erkalten gelassen. Es beginnt sofort nur noch schwach gelbliches 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol auszukristallisieren, während das 7-Chlor-isatin in Lösung bleibt. 0,75 g dieses vorgereinigten Produktes werden in 15 ccm heissem Essigester gelöst, die Lösung wiederum mit Tierkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wird auf 8 ccm

eingeengt und noch warm mit 3 ccm Petroläther versetzt. Das 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol kristallisiert aus dieser Lösung in glasklaren, farblosen Würfelchen. Das Produkt wird abgenutscht und im Vakuumexsiccator getrocknet. Das reine 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol beginnt sich ab 170 ° zu verändern und schmilzt bei 181 — 183 ° zu einem orangen Oel.

5,005 mg Substanz gaben 10,070 mg CO_2 und 1,847 mg H_2O
4,738 mg Substanz gaben 0,254 ccm N_2 (21 °, 720 mm)
6,141 mg Substanz gaben 3,673 mg Ag Cl

$C_{11}H_{10}O_3NCl$ (239,6)	Ber.	C 55,1	H 4,2	N 5,9	Cl 14,8 %
	Gef.	C 54,9	H 4,1	N 5,9	Cl 14,8 %

Die Acetonylverbindung ist löslich in heissem Wasser, die Lösung färbt sich aber bei längerem Sieden gelb. Des Weitern ist sie löslich in Aethanol und Methanol. Löst man das Produkt in 2 n Natronlauge und erwärmt auf 40 — 50 °, so wird das Aceton sofort und vollständig abgespalten, denn beim Ansäuern mit Salzsäure fällt reines 7-Chlor-isatin aus, sodass 7-Chlor-isatin sehr gut durch Chromatographie über die Acetonylverbindung gereinigt werden kann.

In konzentrierter Schwefelsäure geht das 3-Acetonyl-3-oxy-7-chlor-oxindol mit oranger Farbe in Lösung. Erhitzt man die Acetonylverbindung in 2 n Salzsäure längere Zeit zum Sieden, so fallen schon in der Wärme orange Nädelchen, die bei 185 — 187 ° schmelzen, aus. Bei diesem, nicht näher untersuchten Körper handelt es sich wahrscheinlich um das 3-Acetonyliden-7-chlor-oxindol.

5-Chlor-6-oxy-isatin

Zu einer heissen Lösung von 24 g Kupfersulfat (10 Mol Kupfersulfat pro Mol Diazoniumsulfat) in 30 ccm Wasser und 5 ccm konzentrierter Salzsäure lässt man eine Suspension von 3 g 6-Oxy-isatin-diazoniumsulfat-(5) (vergl. Seite 53) in 120 ccm Wasser in der Weise zufliessen, dass das Reaktionsgemisch ständig siedet. Es tritt sofort eine sehr starke Stickstoffentwicklung ein. Nachdem alles Diazoniumsalz zugegeben worden ist, erhitzt man zur Vervollständigung der Reaktion noch 10 Minuten zu gelindem Sieden. Schon in der Wärme scheidet sich ein leicht bräunlicher, oranger Körper aus. Man lässt erkalten, saugt das Rohprodukt ab, wäscht mit kaltem Wasser und trocknet bei 100 °. Zur Reinigung löst man das rohe 5-Chlor-6-oxy-isatin in Aceton, trennt von geringen Mengen eines braunen Nebenproduktes ab und filtriert die orange Lösung durch eine Aluminiumoxydsäule. Die Verunreinigungen werden vom Adsorbens als braune Zone sehr hartnäckig zurückgehalten. Das Isatin kann ohne Schwierigkeiten mit viel Aceton eluiert werden. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und zurück bleiben 1.7 g (= 85 % der Theorie)

reines 5-Chlor-6-oxy-isatin. Zur Kristallisation werden 0,6 g des chromatographierten Produktes in 17 ccm Aethanol gelöst, filtriert und das Filtrat mit 40 ccm heissem Wasser versetzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert das 5-Chlor-6-oxy-isatin in orangen, feinen Nädelchen aus. Das reine, kristallisierte Produkt zersetzt sich bei raschem Erhitzen bei 284 — 286 ° und löst sich wie alle bis jetzt beschriebenen Oxy-isatine in einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung mit dunkelroter Farbe. Des Weitern löst es sich in Aethanol, Methanol, Aceton, Pyridin und in heissem Wasser, in Essigester ist es hingegen schwer löslich.

4,838 mg Substanz gaben 8,588 mg CO_2 und 0,951 mg H_2O
4,426 mg Substanz gaben 0,298 ccm N_2 (18 °, 713 mm)
4,473 mg Substanz gaben 3,287 mg AgCl

$C_8H_4O_3NCl$ (197,6) Ber. C 48,6 H 2,0 N 7,1 Cl 18,0 %
Gef. C 48,4 H 2,2 N 7,4 Cl 18,2 %

5-Chlor-6-oxy-isatoxim.

0,5 g 5-Chlor-6-oxy-isatin werden in 10 ccm Pyridin mit 0,48 g Hydroxylaminchlorhydrat auf dem siedenden Wasserbad während 2 Stunden erwärmt und zum Schluss 15 Minuten über freier Flamme zum Sieden erhitzt. Die anfangs tiefrote Lösung hellt sich im Verlaufe der Reaktion gegen orange auf. Man lässt das Gemisch erkalten und versetzt mit Aether, bis kein weiterer Niederschlag mehr entsteht. Das gelbe Oxim wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 100 ° getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,5 g (= 95 % der Theorie). Zur Kristallisation werden 0,4 g Oxim in 40 ccm heissem Wasser gelöst, mit Tierkohle aufgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Erkalten das 5-Chlor-6-oxy-isatoxim in langen, feinen, gelben Nadeln aus. Es zersetzt sich ab 235 °.

4,539 mg Substanz gaben 0,543 ccm N_2 (19 °, 727 mm)
3,274 mg Substanz gaben 2,278 mg AgCl

$C_8H_5O_3N_2Cl$ (212,6) Ber. N 13,2 Cl 16,7 %
Gef. N 13,4 Cl 17,2 %

8-Oxy-9-chlor-indophenazin (LI).

1,0 g 5-Chlor-6-oxy-isatin, 1,21 g o-Phenylen-diamin-dichlorhydrat und 1,5 g Natriumacetat werden in 45 ccm heissem Eisessig gelöst und 5 — 6 Minuten zum Sieden erhitzt. Die orange-rote Farbe der Lösung geht im Verlaufe der Reaktion in ein tiefes Rot über, welches sich aber sofort gegen orange-gelb aufhellt. Aus dem noch warmen Gemisch scheidet sich eine gelbe, kristalline Substanz ab. Nach dem Erkalten wird mit 200 ccm Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abgesogen, mit Wasser gewaschen und bei 100 ° getrocknet. Um das Kondensationsprodukt von

eventuell unverändertem Ausgangsmaterial zu trennen, wird das rohe 8-Oxy-9-chlor-indophenazin mit Aceton digeriert. Das in Aceton unlösliche Indophenazin wird abgenutscht und getrocknet. Der Rückstand wiegt 1,3 g (= 95 % der Theorie). Zur Kristallisation werden 0,4 g der so vorgereinigten Substanz in 60 ccm heissem Eisessig gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt und filtriert. Beim Erkalten scheidet sich aus dem Filtrat das 8-Oxy-9-chlor-indophenazin in prächtigen, zitronengelben Nädelchen ab. Nach mehrstündigem Stehen filtriert man die reinen Kristalle ab und trocknet sie bei 110 °. Sie schmelzen scharf bei 360 — 361 ° (korr.) unter Zersetzung. Versetzt man das frisch aus Eisessig kristallisierte 8-Oxy-9-chlor-indovenazin mit Wasser, so färben sich die gelben Nädelchen sofort leuchtend rot. Man lässt das Wasser während 15 Stunden einwirken und saugt das nunmehr rote Produkt an der Wasserstrahlpumpe trocken. Diese roten Kristalle färben sich beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen bei 90 — 100 ° wiederum gelb und schmelzen ebenfalls bei 360 bis 361 ° (korr.) unter Zersetzung. Die Kristallwasserbestimmung zeigt, dass die gelben Nadeln bei der Behandlung mit Wasser unter Rotfärbung ein Mol Kristallwasser aufgenommen haben. Diese Form verwittert aber bei längerem Stehen an der Luft leicht.

4,553 mg der aus Eisessig kristallisierten, bei 110 ° getrockneten, gelben Substanz gaben 0,641 ccm N_2 (22 °, 733 mm)

0,0991 g der mit Wasser behandelten, lufttrockenen, roten Substanz gaben nach 90 minütigem Erhitzen auf 115 ° 0,066 g H_2O

$C_{14}H_8O\ N_3Cl$ (269,7)	Ber. N 15,6 %
	Gef. N 15,7 %
$C_{14}H_8O\ N_3Cl \cdot H_2O$ (287,7)	Ber. H_2O 6,3 %
	Gef. H_2O 6,7 %

Reagentien für die Messung der Methylenblau-entfärbungszeit

Für die Messungen verwandte ich die folgenden Reagentien:

Pyridinum purissimum wurde zweimal sorgfältig mit einer Kolonne über festem Kaliumhydroxyd fraktioniert destilliert. Das so gereinigte Pyridin siedet bei einem Druck von 709 mm bei 113,5 °.

Da *K. Schnyder*[3]) etwas andere Entfärbungszeiten als *P. Portmann*[2]) feststellte, und er glaubte, die Reinheit des Pyridins sei dafür verantwortlich, kontrollierte ich die Entfärbungszeiten für Isatin in Pyridin, welches, wie oben angegeben, gereinigt wurde und in Pyridin, das 3 Tage mit Kaliumpermanganat gekocht wurde. Dabei fand ich in beiden Fällen übereinstimmende Werte.

Das Alanin war ein Präparat der Firma Hoffmann-La Roche: d,l-Alanin.

Das Methylenblau war ein Präparat der Firma AG. vorm. Siegfried, Zofingen: Methylenblau PH V.

Der Eisessig wurde zur Reinigung 2 Stunden mit Chromsäureanhydrid unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und darauf destilliert. Da dieser Eisessig, wie *P. Portmann*[2]) schon fand, Diphenylamin-schwefelsäure bläute (Peressigsäure?), wurde er nochmals über etwas Zinn(II)-chlorid destilliert, worauf diese Reaktion negativ ausfiel. Um die Spuren Salzsäure zu entfernen, wurde dieser Eisessig mit wenig wasserfreiem Natriumacetat versetzt und nochmals destilliert.

Tabelle I: Entfärbungszeiten für 10^{-4} Mol Katalysator

Ansatz: 10^{-4} Mol Katalysator in 5 ccm Pyridin + 2 ccm der Methylenblau-Alanin-Standard-Lösung

Katalysator	Entfärbungszeit in Minuten			
	I	II	III	Mittelwert
Isatin	8,2'	8,3	8,2	8,2
4-Oxy-isatin	72	72	74	72,6
5-Oxy-isatin	9,5	9,1	9,5	9,3
5,6-Dioxy-isatin*	225	235	—	230
5-Methoxy-isatin	8,7	8,7	—	8,7
7-Methoxy-isatin	6,7	6,7	6,6	6,7
4-Chlor-isatin	112	114,5	113,5	113
5-Chlor-isatin	7,2	7,2	6,9	7,1
7-Chlor-isatin	5,6	5,6	5,7	5,6
5-Chlor-6-oxy-isatin**	238	235	—	236,5

* Bei 5,6-Dioxy-isatin ist das Ende der Entfärbung nicht gut sichtbar, da die Farbe im Endpunkt weinrot ist.

** Diese Werte gelten für eine frisch bereitete Lösung von 5-Chlor-6-oxy-isatin. Liess ich die Lösung einen Tag stehen, so betrug die Entfärbungszeit 265 Minuten, nach 2 Tagen 290 Minuten. Diese Verringerung der Aktivität ist auf eine Veränderung des 5-Chlor-6-oxy-isatins in Pyridin zurückzuführen, die sich schon rein äusserlich durch einen Farbumschlag von rot-orange nach braun bemerkbar macht.

Tabelle II: Entfärbungszeiten für $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Katalysator

Ansatz: $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Katalysator in ccm Pyridin + 2 ccm der Methylenblau-Alanin-Standard-Lösung

Katalysator	Entfärbungszeit in Minuten		
	I	II	Mittelwert
Isatin	41,5	42	41,7
5-Methoxy-isatin	42,2	42,2	42,2
7-Methoxy-isatin	33	33	33
5-Carboxy-isatin	30,7	31,5	31,1
6-Carboxy-isatin	21,1	21,8	21,4
7-Carboxy-isatin	34,1	34	34
5-Chlor-isatin	40,5; 43	43,7	42,4
7-Chlor-isatin	32,5; 34	33,5	33,3

Literaturverzeichnis

1) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1361 (1948)
2) P. Portmann, Diss. Freiburg (1949)
3) K. Schnyder, Diss. Freiburg (1954)
4) W. Traube, B. *44*, 3145 (1911)
5) W. Langenbeck, B. *60*, 930 (1927)
   B. *61*, 942 (1928)
   B. *70*, 672 (1937)
   Z. f. El. Ch. *46*, 106 (1940)
   Die org. Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten, Springer, Berlin 1935, Seite 43
6) A. Engeloch, Diss. Freiburg (1946)
   E. Frei, Diss. Freiburg (ungedruckt)
   W. Birchler, Diss. Freiburg (1951)
   V. Massarotti, Diss. Freiburg (1952)
7) W. Franke, Bioch. Z. *258*, 295 (1933)
8) W. Langenbeck, Die org. Katalysatoren und ihre Beziehung zu den Fermenten, Springer, Berlin 1935, Seite 46
9) W. Langenbeck, B. *60*, 932 (1927)
10) H. E. Fierz-David, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, Springer, Berlin 1947, Seite 101
11) F. Ullmann und E. Kuhn, A. *366*, 102 (1909)
12) A. F. Hollemann und F. E. van Haeften, R. *40*, 94 (1921)
13) F. Ullmann und E. Kuhn, A. *366*, 104 (1909)
14) L. H. Welsh, Am. Soc. *63*, 3278 (1941)
15) H. H. Hodgson und D. P. Dodgson, Soc. *1948*, 1008
16) W. Borsche und D. Rantscheff, A. *379*, 180 (1911)
17) W. Borsche und D. Rantscheff, A. *379*, 181 (1911)
18) S. Gabriel und R. Meyer, B. *14*, 832, 2332 (1881)
19) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1389 (1948)
20) O. Süs, A. *557*, 237 (1947)
21) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1396 (1948)
22) A. R. Gray und R. C. Fuson, Am. Soc. *56*, 739 (1934)
23) H. Kaplan, Am. Soc. *63*, 2654 (1941)
24) G. Stein, Z. ang. Ch. *54*, 147 (1941)
25) M. Hartmann und L. Panizzon, Helv. *19*, 1327 (1936)
26) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1384 (1948)
27) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1385 (1948)
28) D. R. P. 215785, Frdl. *10*, 523
29) D. R. P. 217556, Frdl. *9*, 1195
30) F. Rieche, B. *22*, 2351 (1889)

31) P. Hill, W. F. Short und H. Stromberg, Soc. *1937*, 940
32) F. Braude und H. G. Lindwall, Am. Soc. *55*, 325 (1933)
33) P. Friedländer und O. Schenk, B. *47*, 3050 (1914)
34) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1390 (1948)
35) W. C. Sumpter und W. F. Jones, Am. Soc. *65*, 1802 (1943)
36) G. Hahn und M. R. Tulus, B. *74*, 518 (1941)
37) P. de Bruyn, A. ch. (11) *20*, 572 (1945)
38) A. Baeyer, B. *11*, 1228 (1878)
39) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1386 (1948)
40) E. Ziegler und G. Zigeuner, M. *79*, 47, (1948)
41) J. M. Gulland, R. Robinson, J. Scott und S. Thornley, Soc. *1929*, 2931
42) E. Späth und H. Quietensky, B. *60*, 1882 (1927)
43) V. Prey, B. *74*, 1291 (1941)
44) W. Schlenk, Ausführliches Lehrbuch der org. Chemie
II. Band, Deuticke, Wien, 1939, Seite 200
Houben-Weyl, 2. Auflage, Band IV, Seite 619
45) W. Marckwald, B. *27*, 1322 (1894)
46) D. R. P. 254468, Frdl. *11*, 305
47) T. Sandmeyer, Helv. *2*, 241 (1919)
48) A. E. Senear, H. Sargent, J. F. Mead und J. B. Koepfli, Am. Soc. *68*, 2696 (1946)
49) E. Schunck und L. Marchlewski, B. *28*, 545 (1895)
50) O. L. Erdmann, Erdmann's Journal *22*, 272
51) E. R. Buchmann, H. Sargent, T. C. Myers und J. A. Seneker,
Am. Soc. *68*, 2692 (1946)
52) G. Heller, B. *43*, 2895 (1910)
53) A. Wahl und G. Féricéan, A. ch. (10) *9*, 284 (1928)
54) A. Wahl und G. Féricéan, A. ch. (10) *9*, 283 (1928)
55) E. R. Buchmann, H. Sargent, T. C. Myers und J. A. Seneker,
Am. Soc. *68*, 2693 (1946)
56) A. Wahl und G. Féricéan, A. ch. (10) *9*, 287 (1928)
57) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1392 (1948)
58) H. Waldmann, J. pr. *147*, 338 — 343 (1937)
59) L. Marchlewski und L. G. Radcliffe, B. *34*, 1113 (1901)
60) E. Giovannini und P. Portmann, Helv. *31*, 1371 (1948)

Curriculum vitae

Am 29. Dezember 1923 wurde ich, Albert Jöhl, in Weesen (St. Gallen) geboren als Sohn des Albert Jöhl von Amden (St. Gallen) und der Alice Jöhl, geb. Stössel von Weesen.

Ich besuchte 6 Klassen Primarschule in Weesen, 2 Jahre das Progymnasium in Näfels (Glarus) und 5 Jahre das Gymnasium in Disentis (Graubünden), wo ich 1943 die eidgenössische Maturität, Typus A, bestand.

Im Wintersemester 1943/44 immatrikulierte ich mich an der Universität Freiburg, um mich dem Studium der Naturwissenschaften, im besondern der Chemie zu widmen.

Am 1. Oktober 1947 wurde ich von der Unterrichtsdirektion des Kantons Freiburg zum Assistenten von Herrn Prof. Dr. E. Giovannini ernannt, unter dessen Leitung ich vom Herbst 1948 bis Herbst 1952 die vorliegende Dissertation ausarbeitete.

Ich besuchte Vorlesungen und Uebungen bei folgenden Herren Professoren: Bays, Blum, Chardonnens, Dessauer, de Diesbach, Giovannini, Halbig, Pfluger, Schuler, Ursprung, Weber.

Es sei mir gestattet, allen meinen hochverehrten Lehrern an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.